

Directeur de thèse : Dr J.-P. JUNOD, chargé de cours

LES ANEMIES EN GERIATRIE

A propos de 129 cas

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Véronique BÄHLER

de

Genève

Thèse No 3448

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

Directeur de thèse : Dr J.-P. JUNOD, chargé de cours

LES ANEMIES EN GERIATRIE

A propos de 129 cas

THESE

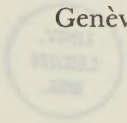
présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Véronique BÄHLER

de

Genève



Thèse No 3448

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alex F. Müller et le docteur Jean-Pierre Junod, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 21 octobre 1975

Le doyen :
Jean Posternak
Vice-doyen

Thèse No 3448



Au professeur Alex F. Müller, directeur du Département de médecine, qui a bien voulu donner son accord pour la parution de ce travail.

Au docteur Jean-Pierre Junod, médecin-directeur de l'Hôpital de gériatrie, qui m'a permis de réaliser cette thèse et m'a prodigué soutien, conseils et encouragements.

Au docteur Edouard Hausser, médecin-consultant d'hématologie à l'Hôpital de gériatrie, dont les conseils éclairés ont conduit à la mise au point de ce travail.

Au docteur Jean-Marie Paychère, chef de clinique à l'Hôpital de gériatrie, qui m'a guidé tout au long de cette étude.

A MES PARENTS

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	7
MATERIEL ET METHODE	8
RESULTATS	10
DISCUSSION	17
Problème des valeurs hématologiques normales chez le vieillard	17
Hémoglobine	17
Moelle	17
Fer sérique et capacité de fixation	18
B12 sérique	18
Acide folique sérique	19
Incidence de l'anémie chez le vieillard	19
Etudes de communautés	19
Etudes hospitalières	20
Clinique de l'anémie chez le vieillard	20
Etiologie	22
Carence en fer et anémie ferriprive	22
Anémies "symptomatiques", normocytaires, hypopro- lifératives	26
Anémies mégaloblastiques	28
Facteurs sociaux et nutritionnels	37
Anémie d'étiologie indéterminée	37
Polypathologie	38
Pronostic	38
Prévention	39
RESUME ET CONCLUSIONS	42
Incidence	42
Clinique	42
Etiologie	43
Prévention et détection précoce	43
BIBLIOGRAPHIE	45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545924_0009

INTRODUCTION

Dans la littérature gériatrique un certain nombre d'études arrivent aux conclusions suivantes :

- L'anémie est fréquente mais son incidence varie considérablement.
- L'anémie est un symptôme dont il faut rechercher la cause, souvent traitable, surtout dans les anémies carencielles (fer, vitamine B₁₂, acide folique) qui seraient fréquentes.
- L'anémie est non seulement un symptôme mais aussi un facteur pathogène en soi chez le vieillard dont la réserve fonctionnelle des différents organes est diminuée.

Le but de cette étude est de déterminer dans notre population gériatrique hospitalière :

- la fréquence de l'anémie ;
- la fréquence des différents types et causes d'anémie.

Puis nous comparerons nos résultats à la littérature et tenterons de conclure sur l'importance d'une prévention, d'une détection précoce, la façon de mener l'investigation et les possibilités thérapeutiques de l'anémie du vieillard.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers de toutes les entrées dans notre hôpital pendant 21 mois (du 1er octobre 1971 au 30 juin 1973).

Précisons dès l'abord que la population étudiée ne peut être représentative de la communauté d'où viennent les patients : ceux d'entre eux qui sont âgés de plus de 65 ans sont en effet répartis entre trois hôpitaux : hôpital général (Hôpital Cantonal), Hôpital de Gériatrie et Clinique Psychiatrique de Bel-Air.

Notre étude porte sur 1458 entrées, 468 hommes et 990 femmes. Au vu des statistiques cantonales (11) notre population hospitalière est plus âgée que la population ambulatoire des personnes de plus de 65 ans : cependant le rapport des sexes pour des groupes d'âge identique (65 à 74 ans, 75 ans et plus) est similaire.

Nous avons choisi comme critère d'anémie :

- une hémoglobine inférieure à 11 g p. 100 ml à l'entrée,
- ou
- une anémie découverte pendant le séjour (anémie toxiinfectieuse, démasquée par l'hydratation, etc.).

Nous avons adopté une limite d'hémoglobine assez basse en vue de sélectionner les anémies indubitables. En effet, dans les anémies légères, l'image hématologique périphérique et médullaire est souvent si peu caractéristique que les conclusions restent difficiles. De plus on note en pratique hospitalière la fréquence des anémies légères dites "symptomatiques" guéries par le traitement de l'affection de base. Précisons toutefois qu'en cas d'anomalie morphologique évidente du sang périphérique nous procédons aux investigations même si l'hémoglobine est supérieure à 11 g p. 100 ml. Nous avons classé les degrés d'anémie selon De Gruchy (78) en :

- "légère" : hémoglobine supérieure à 9 g p. 100 ;
- "modérée" : hémoglobine de 6 à 9 g p. 100 ;
- "sévère" : hémoglobine inférieure à 6 g p. 100.

L'étude étant rétrospective le nombre d'examen pratiqués a varié de cas en cas selon les nécessités diagnostique et thérapeutique ; cependant tous les patients ont à l'entrée une formule sanguine complète.

Le dosage de la vitamine B12 et de l'acide folique est effectué par le laboratoire du Dr Huser à Berne (106) :

- la vitamine B₁₂ par *Euglena Gracilis*, méthode modifiée d'après Anderson (3),
- l'acide folique sérique par *Lactobacillus Casei*, méthode modifiée d'après Herbert (93) ; l'acide folique globulaire par *Lactobacillus Casei*, méthode modifiée d'après Hoffbrand et coll. (96).

avec l'interprétation :

- | | | |
|----------------------------|-------------------|--|
| - vitamine B ₁₂ | : 200 - 800 pg/ml | : normal |
| | 140 - 200 | : limite |
| | 80 - 140 | : carence légère |
| | inférieure à 80 | : carence grave |
| - acide folique sérique | : 6 - 16 ng/ml | : normal |
| | 4 - 6 | : limite |
| | inférieur à 4 | : bilan négatif,
carence éventuelle |
| - acide folique globulaire | : 150 - 500 ng/ml | : normal |
| | 120 - 150 | : limite, carence
légère |
| | inférieur à 120 | : carence significative. |

Les frottis de moelle ont été interprétés par les médecins de la division d'hématologie (Prof. Miescher) du département de médecine (Hôpital cantonal de Genève).

RESULTATS

Notre collectif total de 1458 entrées comprend 75 % de patients de plus de 75 ans et 2,1 femmes pour 1 homme. Dans le groupe d'âge des 65 à 74 ans, le rapport femmes / hommes est de 1,8 / 1, dans celui des plus de 75 ans, de 2,2 / 1.

Notre groupe de patients anémiques se compose comme suit :

- Nombre de cas : 129 dont 96 femmes et 33 hommes
- Rapport des sexes (femmes / hommes) 2,9 / 1
- Age (plus de 75 / plus de 65 ans) 84 %.

Notons la prédominance des femmes et de l'âge avancé par rapport à l'échantillon total.

Incidence de l'anémie :

- Globale : 8,8 %
- Selon le sexe : femme 9,7 % - homme 7,1 %
- Selon l'âge et le sexe :

65 - 74 ans	plus de 75 ans
femme 6,6 %	10,7 %
homme 3,8 %	8,3 %

Relevons l'incidence supérieure chez la femme dans les deux groupes d'âge et l'augmentation d'incidence avec l'âge, ces deux différences d'incidence étant statistiquement significatives (test bilatéral de Student avec erreur de première espèce de 0,05).

Nous avons subdivisé nos cas en deux groupes :

	Nombre de cas	% de tous les cas	Sexe femme/homme	Age : plus de 75/plus de 65 ans
1. Avec investigation hématologique limitée.	82	64	3,3	90 %
2. Avec une bonne investigation hématologique (dont examen médullaire et dosages sanguins).	47	36	2,4	72 %
Total	129			

GROUPE 1 (82 cas)

- Etiologie probable : (selon la clinique, le laboratoire, la réponse thérapeutique, l'anatomopathologie)

	Nombre de cas	% du groupe 1	Etiologie	Nombre de cas
1. <u>carence en fer</u>	17	21 %	- digestive probable avec souvent plus d'une lésion : - cancer oesophage 1 - ulcère 4 - hernie hiatale 4 - diverticulose 4 - hémorroïdes 1 - prolapsus trans- pylorique 1 - polyarthrite rhu- matoïde et lésion digestive 2 - gastrectomie 1 - antiinflammatoire et hernie hiatale 1 - hématomèse et épis- taxis origine x 1 - origine ? 3	13
			total	17
2. <u>infection inflammation</u>	25	30 %	- infection pulmonaire et / ou urinaire	22
3. <u>tumeur solide</u>	21	26 %		
4. <u>autres</u>				
<u>insuffisance rénale</u>	6	7 %		
<u>affection hématologique</u>	4	5 %	- syndrome lymphoprolif- fératif 1 myélosclérose 1 leucémie myéloïde chronique 1 leucémie lymphoïde chronique 1	1

	Nombre de cas	% du groupe 1	Etiologie	Nombre de cas
<u>divers</u>	3	4 %	- carence folique hypothyroïdie correction spontanée	1 1 1
<u>origines ?</u>	6	7 %	- départs imprévisibles corrections spontanées en quelques mois	3 2
<u>total</u>	82			

- Degré d'anémie :

. légère	53	65 %
. modérée	25	30 %
. sévère	4	5 %

Beaucoup de ces cas furent peu investigués en raison de la gravité de l'état clinique, l'anémie étant souvent symptomatique d'une affection de base au-delà des possibilités thérapeutiques (ex. : ictus, démences avancées) : d'où un certain nombre de décès dans ce groupe.

GROUPE 2 (47 cas)

Ce groupe de cas bien investigués est le seul dont nous tiendrons compte dans la discussion.

- Etiologie :

	Nombre de cas	% du groupe 2	
1. <u>carence en fer</u>	18	38 %	
a) <u>image hématologique</u>			
. de carence pure	6	13 %	
. d'association	6		- avec carence folique
	4		- avec composante hypoproliférative
	2		- avec autre hémopathie
<u>total</u>	18		

	Nombre de cas	% du groupe 2
--	------------------	------------------

b) causes

. digestive	16	- néoplasie (4 estomac, 1 rectum)	5
		(- hémorroïdes	4
		) - diverticulose	4
		(- hernie hiatale	2
	9 cas	) - ulcère	2
	dont 6	(- gastrectomie	1
	ont 2	) - polypose gastrique	
	lésions	((cancer ?)	1
	ou plus	) - fissure anale	1
		(- médicament antiinflammatoire (?)	3
		(- léiomyome oesophage	1
. urinaire	2	- cancer vessie	1
		- sonde	1
total	18		

2. hypoproliférative
inflammatoire ou
néoplasique 22 47 %a) image_hématologique

. pure	7	15 %	
. d'association	15		- avec carence en fer et/ou folique et/ou vitamine B ₁₂
total	22		

b) causes

. infection, inflammation	16	- infection urinaire	11
		- infection respiratoire	7
		(1 tuberculose)	
. tumeurs malignes solides	5	- cancer estomac	3
		- cancer digestif ou ovarien	1
		- cancer prostate	1
. hypoplasie médullaire de dénutrition ou alcoolique	1		
total	22		

	Nombre de cas	% du groupe 2	
3. <u>carence en vitamine B12</u>	3	6 %	
a) <u>image hémato-</u> <u>logique</u>			
. de carence pure	2	4 %	
. d'association	1		- avec carence en fer
total	3		
b) <u>causes</u>			
. anémie pernici- . cieuse	1		
. anémie pernici- . cieuse probable . avec hyperthyroïdie	1		
. cancer estomac	1		
total	3		
4. <u>carence en acide folique</u>	22	47 %	
a) <u>image hémato-</u> <u>logique</u>			
. de carence pure	4	9 %	
. d'association	7		- avec composante hypoprolifé- rative
	6		- avec carence en fer
	5		- avec autre hémopathie
total	22		
b) <u>causes</u>			
. association fréquente de différentes causes probables : mal- . nutrition, facteur infectieux, carence martiale, éthyilisme, (cf. discussion).			
5. <u>anémie hémolytique</u>	4	9 %	- avec carence folique 3

Nombre de cas	% du groupe 2
------------------	------------------

6. <u>autres hémopathies</u>	3	6 %	- leucémie lymphoïde chronique (avec carence en fer et folique)	1
			- hypersplénisme (avec carence folique et composante hypo-proliférative)	1
			- anémie réfractaire	1

7. divers

<u>étiologie inconnue</u>	1		- traitement préalable aux extraits hépatiques ; test de Schilling douteux.	
<u>carence folique et/ou vitamine B₁₂</u>	4	9 %	- avec composante hypo-proliférative	3

- Degré d'anémie (du groupe 2)

. légère	31	66 %
. modérée	14	30 %
. sévère	2	4 %

Comparaison groupes 1 et 2

L'examen de la moelle a permis de découvrir plus de carences en fer (38 contre 21 %) et surtout les carences associées, en particulier la carence folique dans un tiers des carences martiales. Dans les deux groupes on relève un nombre élevé de saignements gastro-intestinaux responsables avec souvent plusieurs lésions causales possibles.

Dans les deux groupes on peut noter la fréquence des anémies légères surtout dans le groupe des anémies inflammatoires avec une prédominance d'infections urinaires et pulmonaires.

L'examen de la moelle, avec dosage ultérieur de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique, a permis de dépister une carence en vitamine B₁₂ dans 6 % et une carence en acide folique dans 47 % des anémies.

Groupe 2

Il faut y relever :

- La rareté des anémies d'un seul type, d'une cause unique : moins de la moitié des cas.

- La fréquence des anémies :

- . hypoprolifératives 47 %
- . par carence folique 47 %
- . par carence en fer 38 %

- Le degré d'anémie des carences en fer plus sévère que celui des hypoprolifératives :

. degré d'anémie des cas purs :

	légère	modérée
carence en fer (6 cas)	2	4
hypoproliférative (7 cas)	4	3

- La présence d'un certain nombre de tumeurs malignes solides, 8 cas sur 47 (17 %), avec :

- . carence en fer 6
- . composante hypoproliférative 5 : dont 3 avec carence en fer
- . carence folique 4 : dont 3 avec carence en fer
- . carence en vitamine B₁₂ 1 : avec carence en fer.

DISCUSSION

I. Problème des valeurs hématologiques normales chez le vieillard

Ce problème se pose souvent dans les cas individuels non seulement à cause des connaissances actuelles limitées quant aux critères de normalité chez le vieillard mais encore à cause de sa polypathologie qui influe fréquemment sur les valeurs hématologiques et en complique l'interprétation. Prenons par exemple l'état infectieux ou inflammatoire souvent chronique, l'insuffisance rénale discrète, si courants en pathologie gériatrique, qui modifient le fer sérique et la capacité de fixation.

A. Hémoglobine

Existe-t-il une diminution physiologique de l'âge ? Les réponses des auteurs divergent :

- pas de diminution des valeurs moyennes (140, 149),
- diminution non significative (64, 127, 137), parfois avec augmentation de la dispersion des résultats donc prévalence des valeurs basses (63),
- diminution significative (124, 145, 169) par une hypothétique diminution de l'absorption ou de l'apport de facteurs hématiniques (95),
- diminution significative seulement chez l'homme (130, 184) ou la femme (25).

Cependant les valeurs moyennes obtenues dans ces études restent toujours supérieures à la limite normale, par exemple à celle recommandée par l'OMS en 1968 de 13 g. pour l'homme et de 12 g. pour la femme (142), et la majorité des auteurs concluent qu'il n'existe pas d'anémie physiologique de l'âge avancé (7, 109, 137, 184).

B. Moelle

Hartsock et coll. (83) ont mesuré sur 177 autopsies de mort subite, le pourcentage moyen de tissu hématopoïétique en fonction de l'âge, au niveau de la crête iliaque antérieure. De 79 % dans la 1ère décade il diminue progressivement pour atteindre vers 30 ans 50 % ; il reste constant jusqu'à 70 ans puis s'abaisse nettement dans la 8ème décade avec une moyenne de 28,9 %. Cependant des études sur la dynamique de l'hématopoïèse manquent encore (109).

C. Fer sérique et capacité de fixation

Selon certains, l'âge entraînerait une diminution du fer sérique moyen mais seulement avant 60 ans sans progression ultérieure (150, 178) et une diminution de la capacité de fixation moyenne entre 60 et 80 ans (151, 178).

Les hypothèses proposées en explication de la diminution du fer sérique moyen sont :

- Une diminution de l'absorption du fer (67), du fer inorganique mais pas du fer de l'hème (111), en relation avec l'incidence élevée de la gastrite atrophique chez le vieillard (57) avec toutefois un niveau d'absorption restant compatible avec un équilibre normal de la balance martiale (111).
- Une diminution de l'apport alimentaire de fer en parallèle avec la diminution de l'apport calorique avec l'âge (79, 112).

D'autre part, plusieurs auteurs relèvent la fréquence de la sidéropénie (66, 124, 150), même sans anémie si bien que l'effet propre de l'âge reste difficile à dégager (cf. discussion ultérieure de la sidéropénie sans anémie).

Hyams (109) conclut qu'il est difficile d'être dogmatique sur les valeurs normales du fer et de la capacité chez le vieillard, que les valeurs moyennes du fer se situent souvent entre 60 et 80 microg p. 100 ml et que des valeurs apparemment normales peuvent être aussi basses que 50 microg p. 100 ml.

D. B₁₂ sérique

Pour certains la vitamine B₁₂ sérique moyenne s'abaisserait avec l'âge (27, 41, 43, 164) et, comme pour le fer, une incidence élevée de valeurs basses sans anémie (cf. discussion ultérieure) est souvent notée (4, 41, 178) ; ceci rend à nouveau l'interprétation de l'effet de l'âge "per se" difficile.

Les hypothèses proposées sont les suivantes :

- Une diminution de l'absorption en raison de la fréquence de la gastrite atrophique avec diminution subséquente du facteur intrinsèque et correction de l'absorption par adjonction de ce facteur (41) : cette diminution d'absorption est cependant contestée (51, 108).
- Une diminution de l'apport alimentaire (27, 51).
- Une altération de la liaison protéique (27).

D'autres n'observent pas de diminution significative de la vitamine B₁₂ sérique (15, 64, 80, 165) ; en particulier le contenu hépatique en vitamine B₁₂ ne diminuerait pas et l'on sait que le foie contient 90 % de la B₁₂ totale de l'organisme (80).

E. Acide folique sérique

Il est parfois rapporté une diminution des valeurs moyennes (4) mais plus souvent une diminution minime ou non significative (15, 28, 70, 164). A nouveau une prévalence notable de valeurs basses (4, 15, 64, 82, 154, 165) complique l'interprétation de l'effet de l'âge.

Une éventuelle diminution du folate sérique avec l'âge pourrait résulter d'une diminution d'apport (165) ou d'absorption.

En conclusion, pour la plupart des auteurs, les moyennes de ces quatre valeurs hématologiques, qu'elles s'abaissent ou non avec l'âge, restent cependant toujours dans les limites normales.

En accord avec Anderson (7) on peut dire que les changements des niveaux sanguins dus à l'âge, dans l'état des connaissances actuelles, ne sont pas importants et une déviation de la norme appelle une investigation.

Le dosage de l'hémoglobine constitue sans aucun doute le critère sûr d'anémie car la clinique peut la suggérer mais non la dépister à coup sûr.

Le critère d'anémie choisi dans les études de communautés est généralement de 12 g p. 100 d'hémoglobine ou de 12 pour la femme et 12,5-13 pour l'homme alors que dans les études hospitalières il est légèrement inférieur souvent de 11,7 ou 11,9 g p. 100. Nous proposerons dans nos conclusions un schéma d'investigation en fonction de la clinique et du taux d'hémoglobine.

II. Incidence de l'anémie chez le vieillard

Il faut distinguer les études de communautés et les études hospitalières où l'incidence est généralement presque double.

A. Etudes de communautés

(9, 63, 79, 95, 127, 130, 133, 137).

Les comparaisons d'incidence s'avèrent difficiles pour de nombreuses raisons : les critères d'anémie, la sélection des échantillons de population, les pays et régions (conditions socio-économiques, nutritionnelles ...), les techniques de laboratoire, le taux de refus, etc. varient d'une étude à l'autre.

Tous n'admettent pas une incidence supérieure chez le vieillard en particulier chez la femme (63, 79) ni une prévalence de l'anémie dans le sexe féminin à l'intérieur de la population des plus de 65 ans. Ceux qui subdivisent la population gériatrique concluent à une augmentation de l'incidence avec l'âge dans les deux sexes (127, 145).

La plupart obtiennent toutefois une incidence supérieure chez la femme, généralement supérieure à 10 % (extrêmes : 6,5 et 23 %) et chez l'homme une incidence entre 5 et 10 % (extrêmes : 1 et 14 %).

B. Etudes hospitalières

(15, 17, 19, 40, 52, 65, 75, 77, 116, 150, 154).

Les mêmes restrictions limitent une discussion comparative : le niveau d'hémoglobine choisi est encore plus variable (de 10 à 12 g p. 100) bien que souvent de 11,7 ou 11,9 g p. 100.

L'incidence de l'anémie est généralement forte, le plus souvent supérieure à 20 % et varie de 6,4 (65) à 41 % (17). L'incidence semble également supérieure chez la femme (75, 116) mais beaucoup d'études donnent des résultats globaux.

Dans notre série l'incidence basse de 8,8 % s'explique en partie par notre critère de 11 g p. 100 d'hémoglobine ; l'incidence supérieure chez la femme et l'augmentation d'incidence avec l'âge concordent avec ces études.

III. Clinique de l'anémie chez le vieillard

Chez l'adulte jeune on admet généralement que l'anémie ne provoque des symptômes que lorsqu'elle est sévère, vers 7 - 8 g p. 100 d'hémoglobine (61).

Dans notre série on peut voir plusieurs cas à hémoglobine inférieure à 8 g p. 100 avec des symptômes et des signes cliniques évocateurs ; toutefois le médecin traitant, en raison de l'âge du patient et de la polypathologie si souvent associée, n'a pas pensé à ce diagnostic. En voici quelques exemples :

- femme de 85 ans :

Motif d'hospitalisation : douleur de la hanche et du genou gauches avec impotence.

La malade présente une dyspnée d'effort, une orthopnée sans signes cliniques objectifs d'insuffisance cardiaque et une pâleur extrême. Les examens ont mené au diagnostic :

- d'anémie myélophtisique sur métastases médullaires avec une hémoglobine à 7,8 g p. 100 et
- de métastases du bassin.

- femme de 71 ans :

Motif d'hospitalisation : épilepsie essentielle (depuis 30 ans), somnolence invincible et fatigue importante depuis quelques semaines, état dépressif, douleurs rétrosternales postprandiales insuffisance cardiaque d'apparition récente.

La malade est pâle et sa langue est atrophiée.

Les examens ont mené au diagnostic :

- . d'anémie ferriprive et par carence folique avec une hémoglobine à 5,8 g p. 100,
- . d'épilepsie essentielle avec surdosage de barbituriques,
- . d'insuffisance cardiaque compensée,
- . de hernie hiatale et
- . d'état dépressif.

- femme de 79 ans :

Motif d'hospitalisation : douleurs abdominales, asthénie, anorexie.

La clinique révèle une pâleur extrême, une langue dépaillée, un souffle systolique à tous les foyers, des oedèmes malléolaires.

Les examens ont mené au diagnostic :

- . d'anémie ferriprive (sur polypose gastrique ou néoplasie ?) avec une hémoglobine à 6,1 g p. 100 et
- . de maladie diverticulaire du sigmoïde.

- homme de 80 ans :

Motif d'hospitalisation : constipation, ballonnement postprandial, bronchite chronique.

A l'examen on note une pâleur importante, une langue dépaillée, une stase pulmonaire avec bronchite.

Les examens ont mené au diagnostic :

- . d'ulcère peptique anastomotique,
- . d'anémie ferriprive avec une hémoglobine à 7,8 g p. 100 et
- . de bronchite chronique.

En outre, dans notre série, l'anémie n'a souvent été révélée que par la formule sanguine faite de routine lors de l'admission et non par l'examen clinique d'entrée.

Anderson (67) constate que le diagnostic d'anémie est souvent posé chez un vieillard dit en bonne santé et conclut que le seul moyen diagnostique sûr est la mesure de l'hémoglobine lors de tout examen du vieillard ; l'apparence du patient, ses symptômes peuvent la suggérer mais sont infidèles et en se fiant au jugement clinique seul l'on risque de manquer beaucoup de cas traitables. McAndrew et coll. (126) dans une étude sur l'estimation du taux d'hémoglobine par la clinique (couleur de la peau, des muqueuses, du lit des ongles) constatent que la clinique n'est pas fiable hors des limites normales, avec une tendance à sous-estimer les valeurs hautes et sur-estimer les valeurs basses ; les anémies sévères sont ainsi rarement manquées, les anémies modérées plus souvent.

Hobson et coll. (95) dans une étude communautaire notent qu'aucun de ces cas n'avait été détecté avant. Dans les études hospitalières également l'admission est rarement motivée par l'anémie seule mais souvent par une affection classiquement anémisante (40) ; Govan et coll. (75) notent que sur 100 admissions, 2 seulement sont envoyées pour raison hématologique alors qu'un tiers sont anémiques. Comme dans notre série l'anémie est très souvent révélée par le laboratoire de routine.

Hyams (109) insiste sur le fait suivant : les symptômes de l'anémie sont les mêmes que chez le jeune mais avec une importance différente, une prédominance des symptômes :

- cardiovasculaires : dyspnée et oedèmes malléolaires fréquents, parfois insuffisance cardiaque congestive ou gauche mais angor rare ;
- cérébraux : "vertiges" et altérations mentales non spécifiques (confusion, apathie, dépression, agitation parfois avec hallucinations).

En raison de la polypathologie antérieure propre au vieillard, l'anémie se manifeste en effet de manière très polymorphe, par une symptomatologie souvent d'emprunt (décompensation cardiaque, cérébrale, rénale, ...).

De plus, de nombreux cas sont asymptomatiques pour plusieurs raisons :

- l'anémie chronique, forme la plus fréquente chez le sujet âgé, s'accompagne typiquement d'une installation insidieuse des symptômes et signes (adaptation physiologique) si bien que l'anémie peut être sévère avant que les symptômes ne deviennent gênants ;
- le vieillard, par un certain fatalisme, consulte peu et supporte différents symptômes sans s'en plaindre.

Si le diagnostic d'anémie est difficile à poser à tout âge car la symptomatologie manque généralement de "drame", il l'est encore plus chez le sujet âgé car la fatigue, la dyspnée, l'insuffisance cardiaque sont alors souvent attribuées par le médecin à l'âge et à l'artériosclérose alors que ces symptômes alerteraient à l'âge moyen (85).

IV. Etiologie

En fonction de nos résultats, nous ne discuterons que des trois types d'anémie les plus fréquents : ferriprive, "symptomatique" et mégaloblastique (vitamine B₁₂, acide folique).

Dès l'abord il faut noter que dans la littérature il n'existe pas de consensus sur la cause la plus fréquente d'anémie du vieillard.

A. Carence en fer et anémie ferriprive

a) Carence en fer sans anémie

La carence en fer sans anémie (définie par une diminution du fer sérique, une augmentation de la capacité de fixation, une saturation inférieure à 16 %, une diminution ou absence de fer colorable dans la moelle) serait fréquente chez le vieillard et le risque d'évolution vers une anémie franche (131) rendrait donc l'investigation souhaitable à ce stade préanémique. Mais alors se pose le problème de la définition

de la carence en fer en raison de la polypathologie (infection, insuffisance rénale, néoplasie, polyarthrite rhumatoïde...) et de l'éventuelle diminution physiologique des valeurs chez le sujet âgé, qui compliquent l'interprétation des résultats. Pour beaucoup, ni le fer sérique, ni la capacité de fixation, ni le MCHC (159) ne seraient de bons index (52), mais une saturation inférieure à 16 % constituerait un index légèrement meilleur (13, 127). Cependant l'examen du fer colorable de la moelle reste le moyen diagnostique le plus sûr de carence martiale (79) et en particulier de diagnostic précoce d'une déficience débutante puisque la séquence des événements est la suivante : diminution du fer médullaire, diminution du fer sérique, augmentation de la capacité de fixation et finalement anémie (131). La valeur du test thérapeutique est également discutable même au stade d'anémie : la réponse peut être lente, voire nulle (par exemple si le saignement continue), le test peut être dangereux en cas d'anémie mégalo-blastique associée (66).

La fréquence de la sidéropénie sans anémie varie selon les études (surtout hospitalières) et les critères adoptés :

- selon la moelle :
 - . 39 % (15),
 - . 73 % des entrées : deux fois plus de déficience en fer sans anémie que de déficience avec anémie (52),
 - . 84 % dont seulement 45 % d'anémie (131) ;
- selon le fer, la capacité, la saturation :
 - . 40 - 50 % (150),
 - . 25 % des fers sériques inférieurs à 50 microg p. 100, 50 % des capacités de fixation supérieures à 400 (124),
 - . 50 % des fers sériques bas ou des saturations inférieures à 15 % (66),
 - . saturation inférieure à 16 % chez 10 % des non anémiques (127).

En résumé ces différents auteurs trouvent une incidence non négligeable de "sidéropénie" sans anémie et la plupart concluent, qu'actuellement, à moins de prouver le contraire, cette situation doit correspondre à une carence martiale très répandue (151).

b) Anémie ferriprive

1. Incidence

La carence en fer est une des causes fréquentes d'anémie dans notre série : 13 % d'anémies ferriprives pures, 38 % à composante ferriprive.

L'incidence dans les différentes études varie mais elle est généralement haute et constitue souvent la cause principale d'anémie (66, 95, 127, 184). Les variations d'incidence s'expliquent en partie par l'adoption de critères diagnostiques d'anémie ferriprive différents (morphologie du sang périphérique, sang occulte dans les selles, fer - capacité - saturation, fer médullaire, ...).

Dans quelques études communautaires l'incidence de la carence martiale comme facteur étiologique d'anémie est la suivante :

- 10,8 % pour l'homme, 15,7 % pour la femme, critère : morphologie du sang périphérique, MCHC (145).
- 30 %, critère : ? (154).
- 45 %, critère : saturation inférieure à 16 % (127).
- 60 %, critère : saturation inférieure à 16 % (79).
- 84 %, critère : morphologie du sang périphérique (95).

Dans les études hospitalières :

- 12 %, critère : moelle (116).
- 17,3 %, critère : MCHC (75).
- 40 %, critère : morphologie du sang périphérique (19).
- 45 %, critère : index calculés (40).
- 50 %, critère : moelle (15).
- 67 %, critère : moelle (67).
- 85 %, critère : index calculés (77).
- 94 %, critère : morphologie du sang périphérique et sang occulte dans les selles (17).

2. Causes

Dans notre groupe le tractus gastrointestinal est responsable de la carence dans la majorité des cas, 16 sur 18 cas (88 %) ; les néoplasies constituent le tiers des lésions, les autres lésions étant parfois accessibles à un traitement médical (ulcère, hernie hiatale, hémorroïdes, diverticulose) ou chirurgical simple (hémorroïdes, fissure anale). La reconnaissance de ces lésions est importante car elles seront rarement l'objet d'une cure radicale d'où risque de récurrence de l'anémie. Aussi une surveillance dirigée ou un traitement de fer intermittent à long terme sera le plus souvent nécessaire.

Dans la littérature on trouve par ordre d'importance les causes suivantes :

- saignement gastrointestinal chronique évident ou occulte (17, 18, 65, 79, 127, 184),
- ingestion chronique de salicylates (127),
- diminution de l'apport alimentaire de fer parallèlement à la diminution de l'apport calorique total, considéré généralement comme facteur secondaire seulement (17, 65, 79, 95, 109).

Il est relevé un certain nombre de cas sans cause évidente, malgré les investigations adéquates (127), parfois même avec sang occulte dans les selles (14, 18, 19), et les hypothèses suivantes sont avancées :

- gastrite chronique entraînant un saignement (14),
- diminution de l'absorption du fer secondaire à l'achlorhydrie fréquente chez le vieillard,

- facteur héréditaire (48, 109),
- pour les femmes, entrée dans la vieillesse avec des stocks dé-
plétés par menstruations et grossesses (127, 144).

La plupart considèrent toutefois la perte chronique de sang comme la cause essentielle et d'origine généralement gastrointestinale chez le sujet âgé. Par ordre de fréquence Hyams cite : les hémorroïdes et la hernie hiatale comme causes premières puis l'ulcère, le cancer gastrique, colique, la maladie diverticulaire, les salicylés et la phénylbutazone, les opérations gastrointestinales, la colite (109).

3. Association

Comme dans notre série l'association de l'anémie ferriprive avec l'anémie mégaloblastique, en particulier par carence folique, est relevée par Evans et coll. (65) ; - 67 % d'anémies ferriprives, - 51 % d'anémies mégaloblastiques, - 32 % d'anémies ferriprives et mégalo-
blastiques. Environ 50 % des anémies mégalo-
blastiques s'accompagnent d'une carence en fer, ceci de façon nette surtout pour l'acide folique : 88 % de carence en fer. McLennan et coll. (127) ne trouvent que 1 % d'anémies par carence folique mais toutes associées à une carence martiale.

4. Sévérité et importance

L'anémie ferriprive est généralement assez sévère par rapport à d'autres types d'anémie (cf. nos résultats et 19). D'après Evans (66) la proportion d'hommes à anémie ferriprive sévère (hémoglobine inférieure à 8 g p. 100) est supérieure à celle des femmes et le pourcentage d'anémies ferriprives sévères fait plus que doubler de 60 à 80 ans.

Dans notre groupe sur les 8 tumeurs malignes solides, 6 ont une composante ferriprive.

La tendance à la rechute (14, 18) s'explique aisément par la nature des lésions causales.

5. Investigation et diagnostic

Selon Evans et coll. (65, 66) l'anémie ferriprive sévère est généralement évidente par la clinique et l'aspect du sang périphérique ; le dosage du fer et de la capacité qui, selon eux, n'apporte une information qu'en corrélation modérée avec le degré d'anémie, n'est pas indispensable. Ces auteurs attirent l'attention sur un certain nombre d'anémies mégalo-
blastiques occultes associées à une carence en fer, qui se présentent au frottis périphérique comme anémies ferriprives ou anémies normocy-
taires normochromes ; ils estiment donc que le dosage de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique s'impose par la fréquence de cette association ; celle-ci n'est toutefois pas très souvent notée dans d'autres études.

Le diagnostic d'anémie ferriprive doit être suivi d'une investigation en premier lieu gastrointestinale, en vue de dépister sa cause. La valeur des différents tests de détection du sang occulte dans les selles est contestée (60, 77) et de plus selon certains un résultat négatif n'exclut pas un saignement digestif qui peut être intermittent (17, 127). Dans nos 9 cas non néoplasiques, 6 ont au moins 2 lésions digestives, ce qui inciterait à faire une investigation digestive complète même si l'on découvre une lésion au premier examen ; il est par exemple important de savoir qu'en plus d'une pathologie anorectale il existe un ulcère, une néoplasie.

6. Traitement

Le traitement, répétons-le, sera le plus souvent à long terme sous forme soit d'une surveillance régulière, soit d'un traitement de fer intermittent prolongé.

Les préparations retard (ex. : "Ferrogradumet R") auraient moins d'effets secondaires notamment gastrointestinaux (134) mais cet avantage est contesté (62) : l'efficacité thérapeutique étant identique (62, 134) le choix d'après le prix peut se justifier (62).

Nous utilisons dans notre hôpital, sans effets secondaires, les injections intra-veineuses (1 ampoule de "Ferrum-Hausmann R" dans 10 à 20 cc de solution glucosée ou saline) à raison d'environ 1 injection par jour jusqu'à la quantité totale de fer désirée.

Certains conseillent le traitement de la sidéropénie sans anémie mais des études en double-aveugle n'ont pas montré d'effet supérieur du fer sur le placebo sur des symptômes tels que fatigue, céphalées, parés-thésies, parfois attribuées à la sidéropénie (61, 135). De plus, les difficultés d'interprétation de la sidéropénie n'inclinent pas à la traiter en l'absence d'anémie.

B. Anémies "symptomatiques", normocytaires, hypoprolifératives

a) Définition

Ces anémies sont dites "symptomatiques" parce qu'associées avec différentes maladies systémiques : infection surtout chronique, néoplasie, collagénose, affection hépatique, alcoolisme, malnutrition protéique, scorbut, affections endocriniennes, insuffisance rénale (109). On les appelle aussi "anaemia of chronic disorders" ou "anémie sidéropénique avec sidérose réticuloendothéliale" en raison de leurs caractéristiques (30, 31) :

- Cliniques : anémies généralement légères, de sévérité non progressive, en corrélation plus étroite avec l'activité de l'affection causale qu'avec sa durée.

- Biologiques : fer sérique, capacité de fixation et saturation abaissés, sidéroblastes médullaires diminués, fer réticuloendothélial normal ou augmenté.
- Morphologiques : anémie le plus souvent normocytaire normochrome, moins souvent normocytaire hypochrome (exceptionnellement au degré de l'anémie ferriprive), occasionnellement microcytaire hypochrome surtout dans les maladies de très longue durée.

b) Incidence

Elles constituent de façon prévisible une des formes d'anémie les plus fréquentes en milieu hospitalier (31).

Dans notre série 47 % des anémies sont de ce type mais seulement 15 % sont de type simple : elles sont légères dans la plupart des cas.

Dans la littérature l'incidence varie et dépend en partie des critères diagnostiques et du degré d'investigation :

- Exemple : 4 études hospitalières
6 % (65) ; 14,7 % (75) ; 40 % (19) ; 71 % (116).

c) Causes

Les états infectieux et inflammatoires tiennent la première place dans notre série, 16 cas sur 22 (73 %), avec une prédominance d'infections urinaires souvent chroniques et respiratoires ; 5 cas sont des néoplasies.

Les auteurs trouvent de façon variable les principales causes suivantes : infection chronique, néoplasie, urémie (19, 65).

1. Infection

Il faut penser chez le vieillard à certains diagnostics parfois difficiles et souvent manqués (109) :

- La tuberculose : surtout la forme disséminée, souvent asymptomatique, aussi fréquente que la tuberculose manifeste après l'âge de 60 ans, avec un pic à 80 ans.
- L'endocardite subaiguë : hémocultures et recherche d'hématurie dans les anémies obscures.
- La pyélonéphrite chronique.
- Les escarres.

2. Néoplasie

Plus de la moitié des néoplasies s'accompagnent de ce type d'anémie sans corrélation avec la présence ou l'absence de métastases (7). En effet, si l'anémie doit faire évoquer l'éventualité d'une néoplasie, surtout digestive ou avec métastases osseuses (109), elle est loin d'être

toujours présente. Sur une série d'autopsies consécutives (du 1.1 au 6.8.1973 dans notre hôpital) on trouve 20 cas de néoplasies :

- 13 cas (65 %) avec une hémoglobine supérieure à 11 g p. 100,
- 7 cas (35 %) avec une hémoglobine inférieure à 11 g p. 100.

Dans les 13 cas non anémiques, il s'agit pourtant dans 10 cas de néoplasies avec métastatisation généralisée dont 5 d'origine digestive (les 5 avec hémoglobine supérieure à 12 g p. 100).

En conclusion, ces anémies étant avant tout "symptomatiques", leur traitement et leur pronostic est celui de l'affection causale.

C. Anémies mégaloblastiques

Bien que peu fréquentes leur incidence augmente avec l'âge et leur importance réside notamment dans l'excellente réponse thérapeutique (85).

a) Définition

L'anémie mégaloblastique est une entité morphologique distincte caractérisée par des altérations cytologiques spécifiques du sang périphérique et de la moelle osseuse. La mégaloblastose s'exprime principalement au niveau des cellules à prolifération rapide, ainsi la muqueuse gastrointestinale avec possibilité de dysfonction et de malabsorption (190).

Biochimiquement la mégaloblastose se caractérise par une synthèse défectueuse, ralentie de l'ADN, si bien que le mégaloblaste possède un noyau jeune, probablement par réduction de sa capacité à doubler (phase de synthèse) la quantité de l'ADN nucléaire en vue de la division cellulaire. Le résultat en est la dissociation ou asynchronisme nucléocytoplasmique typique, secondaire à cette synthèse ralentie de l'ADN par rapport à celle de l'ARN relativement normale (172).

L'étiologie est dans plus de 95 % des cas une déficience en acide folique ou vitamine B₁₂ (90) bien que le blocage de la synthèse de n'importe quelle composante des désoxyribonucléoprotéides (pyrimidine, protéine, purine) puisse produire une mégaloblastose (172).

La synthèse défectueuse de l'ADN, qu'elle soit due à une carence en acide folique ou en vitamine B₁₂, serait le résultat direct d'une perturbation du métabolisme folique (89, 190).

b) Causes

(38, 84, 109, 172, 190)

1. Déficience en acide folique

- diminution de l'apport alimentaire :

- . alcoolisme,
- . pauvreté,
- . diminution de la mobilité,
- . troubles mentaux,
- . postgastrectomie ;

- malabsorption :

- . sprue tropicale et non tropicale,
- . résection jéjunale,
- . maladie de Whipple,
- . lymphome,
- . dermatite herpétiforme ;

- augmentation des besoins :

- . affections sanguines (anémie hémolytique),
- . néoplasies,
- . collagénoses (polyarthrite rhumatoïde),
- . hyperthyroïdie,
- . inflammation chronique (tuberculose, Crohn) ;

- médicaments :

- . antagonistes foliques : méthotrexate, pyriméthamine, triamté-
rène, triméthoprimé,
- . trouble de l'absorption et/ou de l'utilisation : anticonvulsi-
vants, cyclosérine, éthanol, contraceptifs oraux, metformine,
nitrofurantoïne ?, glutéthimide ?

2. Déficience en vitamine B12

- diminution de l'apport alimentaire : végétariens ;

- lésion gastrique : manque de facteur intrinsèque

- . anémie pernicieuse,
- . gastrectomie totale ou partielle,
- . carcinome squirreux,
- . gastrite chronique atrophique ;

- lésion intestinale : malabsorption

- . contamination parasitaire ou bactérienne (anse borgne, anastomo-
se, fistule, diverticules, stricture, sclérodermie, ganglioplé-
giques),
- . résection, inflammation de l'iléon distal (Crohn, iléite acti-
nique),
- . sprue tropicale et non tropicale,
- . facteurs intraluminaux : pH bas (Zollinger - Ellison) calcium
abaissé (pancréatite sévère),
- . trouble de l'absorption et/ou de l'utilisation médicamenteux :
PAS, colchicine, néomycine, éthanol, metformine, contraceptifs
oraux ?

c) Interrelations métaboliques folate - vitamine B₁₂ et interprétation des dosages

Bien que beaucoup d'inconnues subsistent encore sur ces interrelations, la plupart admettent que le folate (sous forme tétrahydro) constitue la substance "antimégaloblastique" finale alors que la vitamine B₁₂ exerce son action plus haut dans la voie métabolique en relation avec la disponibilité ultime du folate pour la médiation des échanges d'unités à un carbone (37). Ces folates agissent en effet comme coenzymes dans tous les systèmes métaboliques à transferts d'unités à un carbone et en particulier dans la synthèse des purines et pyrimidines, la conversion de certains acides aminés tels qu'histidine en acide glutamique via le Figlu, homocystéine en méthionine (avec la vitamine B₁₂ comme coenzyme) (164).

En raison de ces interrelations les dosages de la vitamine B₁₂ et du folate ne sont pas entièrement spécifiques.

La vitamine B₁₂ sérique, obligatoirement abaissée dans les carences en vitamine B₁₂, l'est aussi dans presque 50 % des anémies par carence folique (et 10 % à un taux inférieur à 100 pg/ml) et plus rarement dans les anémies ferriprives, avec retour à la norme par le traitement respectif d'acide folique et de fer (37, 38). La baisse de la vitamine B₁₂ sérique dans la carence folique pourrait résulter d'une malabsorption transitoire réversible de la vitamine B₁₂ par altération mégaloblastique de la muqueuse gastrointestinale corrigée par l'apport d'acide folique (123, 161, 190).

D'autre part dans l'anémie pernicieuse le folate sérique serait normal et parfois augmenté en raison d'une accumulation du folate sous forme de 5-méthyl-tétrahydrofolate (avec déficience d'autres coenzymes du folate nécessaires à la synthèse des acides nucléiques), dont le métabolisme ultérieur serait impossible sans vitamine B₁₂ : hypothèse du "methyltetrahydrofolate trap" (89, 187) ; par contre le folate globulaire serait souvent abaissé dans l'anémie pernicieuse (37, 38, 96, 171) : hypothèse du transport intracellulaire du folate vitamine B₁₂ dépendant (49). Ces anomalies du folate sérique et globulaire se corrigent par le traitement à la vitamine B₁₂ (89).

Le diagnostic différentiel des anémies mégaloblastiques se fait donc en premier lieu par le dosage sérique de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique.

Dans l'interprétation des résultats il faut encore savoir que le folate sérique reflète un "turn over" (34, 38) et peut chuter après quelques jours de malnutrition par arrêt des échanges entre le folate absorbé et le folate tissulaire (foie) (164). Dans une étude expérimentale humaine, sous régime carencé en folate (5 microg/j.) pendant 4 mois et demi, Herbert a démontré que le folate sérique chute au-dessous de 3 ng/ml après 3 semaines et que le folate globulaire s'abaisse après 4 mois, 1 à 2 semaines avant le développement de l'anémie mégaloblastique

(88). Un folate sérique abaissé peut donc signifier simplement bilan négatif, déficience en développement par malnutrition transitoire ou carence vraie et déplétion des réserves tissulaires (91) : ce n'est qu'en cas de diminution concomitante du folate globulaire, qui reflète mieux l'état des réserves tissulaires (71, 164), que la carence est certaine (91, 96, 106), avec toutefois dosage de la vitamine B₁₂ puisque la carence en vitamine B₁₂ peut abaisser le folate globulaire. En effet, le folate est incorporé pendant l'érythropoïèse et diminue très peu pendant toute la vie du globule rouge (164).

En conclusion, le dosage simultané de la vitamine B₁₂ et du folate sérique et globulaire permet la meilleure appréciation du status corporel de la vitamine B₁₂ et du folate.

d) Signification d'une vitamine B₁₂ sérique abaissée

Plusieurs auteurs relèvent, dans la population d'âge gériatrique, la fréquence des valeurs basses sans cause évidente (4, 41, 53, 100, 127, 178), en particulier sans moelle mégalo-blastique (15) ni différence nette du niveau d'hémoglobine entre les sujets à vitamine B₁₂ haute et ceux à vitamine B₁₂ basse (51).

Hughes et coll. (100) ont traité pendant 5 semaines, en double aveugle, par des injections de vitamine B₁₂ et placebo, 39 sujets âgés à vitamine B₁₂ basse (inférieure à 150 pg/ml) sans anémie, ni neuropathie : les effets du traitement sur l'état général, l'état psychique, la fatigue, l'appétit étaient similaires avec les deux substances.

La signification de cette prévalence de valeurs basses reste donc obscure et les hypothèses sont les mêmes que celles proposées en explication de l'abaissement de la vitamine B₁₂ sérique moyenne avec l'âge.

e) Signification d'un folate sérique abaissé

A nouveau une prévalence de valeurs basses est relevée chez le vieillard, surtout dans les études hospitalières, sans relation apparente avec la concentration d'hémoglobine (4) et souvent sans moelle mégalo-blastique (15).

Sur des dosages faits lors de l'admission, voici quelques exemples de la proportion variable de valeurs basses notées :

- 80 % : soit sur 51 entrées, 40 à folate sérique inférieur à 6 ng/ml, avec une seule anémie mégalo-blastique nutritionnelle (154).
- 38 % : soit sur 72 entrées, 28 à folate inférieur à 5 ng/ml, avec seulement 2 anémies mégalo-blastiques (102).
- 24 % : soit sur 59 entrées, 14 à folate inférieur à 3 ng/ml, avec une anémie mégalo-blastique (128).

Les hypothèses suivantes sont proposées :

- Malnutrition par : handicap physique (102), neurologique (128), troubles mentaux avec apathie, désintérêt en particulier pour la nourriture (73), pauvreté, solitude (15, 73, 102, 128, 154).
- Variations régionales des habitudes alimentaires (70) et du type de cuisson (71).
- Insuffisance cardiaque décompensée (20) avec malabsorption transitoire (110) et augmentation de l'excrétion urinaire du folate en cas d'hépatomégalie associée (156).
- Infection chronique (104).
- Malabsorption subclinique (15).

La signification et l'importance d'un folate sérique abaissé pourrait être un état de prédisposition, de risque à développer une anémie mégaloblastique (154) dans des situations d'augmentation des besoins en folate (50), telles que : - infection (33, 73, 94), - anémie hémolytique, - déficience chronique en fer (32, 73, 85), etc. En effet un folate sérique abaissé signifie bilan négatif et non nécessairement carence (cf. folate globulaire) et constituerait plutôt un index de malnutrition (102) qui pourrait précipiter une anémie mégaloblastique dans les situations précitées, les affections classiquement associées à une carence folique ou en cas d'anorexie importante (104).

f) Incidence

La carence en vitamine B₁₂, anémie pernicieuse en particulier, est généralement considérée beaucoup plus fréquente que la carence folique comme étiologie d'anémie mégaloblastique du vieillard (85). Quelques-uns trouvent toutefois une proportion non négligeable de carence folique par exemple Thomas et coll. (179), un tiers des anémies par carence en vitamine B₁₂, Varadi et coll. (181) qui relèvent une incidence maximale d'anémie mégaloblastique dans la 8^e décade avec une prépondérance d'anémies mégaloblastiques nutritionnelles (acide folique), trois fois plus fréquentes que l'anémie pernicieuse, après cet âge.

Dans notre série il n'y a que 3 cas de carence en vitamine B₁₂ (6 %) contre 22 (47 %) de carence en folate, cause essentielle ou partielle de l'anémie.

g) Anémie pernicieuse et anémie par carence en vitamine B₁₂

Nos trois cas sont des femmes de 79, 80 et 86 ans. L'un des cas s'associe à une néoplasie gastrique avec carence martiale surajoutée (B₁₂ : 40 pg/ml) et anémie sévère à 6,6 g p. 100 d'hémoglobine. Les deux autres cas sont des anémies légères (10,3 et 10,9 g p. 100 d'hémoglobine) mais avec des anomalies caractéristiques du sang périphérique et de la moelle. L'un s'accompagne d'une myélose funiculaire et d'une glossite (B₁₂ : 15 pg/ml), l'autre s'associe à une hyperthyroïdie (B₁₂ : 27 pg/ml).

L'anémie pernicieuse est une maladie de l'âge moyen et avancé dont l'incidence augmente avec l'âge (109). En Grande-Bretagne l'incidence de 0,1-0,2 % passe après 60 ans à environ 1 % (38) et plus de la moitié des cas débutent après cet âge (26). En Ecosse on note, dans une étude communautaire de 475 sujets de 65 ans et plus, 2,5 % d'anémie pernicieuse (femmes 3, hommes 1 %) (127). Au Danemark également la prévalence augmente nettement avec l'âge dans les deux sexes et atteint après 80 ans 0,9 % chez l'homme et 2,4 % chez la femme alors que la prévalence totale est de 1,3 % (femme 1,7 %, homme 0,8 %). L'âge moyen de tous les cas (334 sujets) est de 70 ans et 82 % ont plus de 60 ans (146).

Dans la plupart des études la carence en vitamine B₁₂, anémie pernicieuse en particulier, constitue un facteur étiologique d'anémie peu important voire absent (ex. : 4 % (19), 9 % (127)), sans toutefois oublier que ce diagnostic nécessite des examens parfois difficilement applicables en gériatrie.

Cantor (26), dans une étude de 13 nouveaux cas de plus de 65 ans, relève la sévérité de l'anémie et la haute incidence de complications sérieuses cardiaques, mentales et neurologiques rendant le tableau clinique varié, le diagnostic et le traitement difficiles et la mortalité importante (4 cas sur 13). Seuls 5 de ces cas avaient été hospitalisés pour anémie, les autres pour complications de l'anémie : insuffisance cardiaque réfractaire, symptômes mentaux, troubles de la marche. L'anémie pernicieuse a en effet une installation classiquement lente et insidieuse si bien qu'elle n'est souvent découverte qu'à un stade sévère (7).

Carence en vitamine B₁₂ et troubles mentaux

Les controverses sur une éventuelle relation causale entre carence biologique en vitamine B₁₂ (dosage) sans anémie ou neuropathie et troubles mentaux sont loin d'être closes ; certains trouvent une association vitamine B₁₂ abaissée et troubles psychiques (53, 58, 86, 99, 168, 173), beaucoup d'autres nient toute association significative entre le status de la vitamine B₁₂ et l'état mental (4, 22, 27). De plus l'anémie pernicieuse ne semble pas plus fréquente chez les patients psychiatriques que dans la population générale (58, 86, 136, 165).

La plupart concluent qu'il existe pratiquement toujours des altérations morphologiques du sang périphérique et/ou de la moelle, même en cas d'anémie légère ou absente, si les troubles mentaux sont dus à l'avitaminose B₁₂ (8, 121).

h) Anémie mégaloblastique par carence folique

Dans notre série 22 cas (47 % du groupe) présentent une carence folique avec anomalies caractéristiques du sang périphérique et de la moelle (avec dosage du folate de confirmation dans la plupart des cas), cause unique ou associée d'anémie. Nous allons commenter brièvement les 4 cas de carence pure, les 7 cas avec composante hypoproliférative et

les 6 cas avec composante ferriprive ; les 5 autres cas sont des hémopathies s'accompagnant classiquement d'une carence folique (3 anémies hémolytiques, 1 leucémie lymphoïde chronique, 1 hypersplénisme).

4 cas purs :

Il s'agit de 2 femmes et 2 hommes : 2 anémies légères (10 et 10,2 g p. 100 d'hémoglobine) et 2 plus sévères (7,1 et 6,6 g p. 100) avec une composante hémolytique aiguë associée d'origine indéterminée, en partie responsable de la sévérité de l'anémie. Tous ont un frottis périphérique et une moelle avec altérations morphologiques caractéristiques mais la mégaloblastose n'est floride que dans les 2 cas compliqués d'hémolyse aiguë. Chez 3 d'entre eux (4^e : alcoolique chronique avec mégaloblastose floride et vitamine B₁₂ normale) les dosages sériques et globulaires sont dans les valeurs nettes de carence (folate sérique : 2,1 - 2,4 - 1,8 ng/ml ; folate globulaire : 100 - 11 - 73 ng/ml). La vitamine B₁₂ est normale chez tous.

Si l'on s'en réfère à l'étude expérimentale humaine d'Herbert (88) qui a constaté que le folate globulaire atteint les valeurs de carence après 4 mois, ces 4 patients avaient une carence antérieure à l'hospitalisation.

Quant à l'étiologie probable de la carence on peut noter :

- chez 3 : un éthylysme chronique (59,78), qui constitue à tout âge une des causes fréquentes d'anémie mégaloblastique par carence folique, par :
 - . apport alimentaire insuffisant (78),
 - . tendance à la malabsorption (16) en particulier du folate (81),
 - . dépression de la réponse hématologique à l'acide folique (175),
 - . dépression médullaire directe réversible (188),
 - . augmentation des besoins en folate par hémolyse, hypersplénisme, hémorragies gastrointestinales (78),
 - . diminution de la capacité de stockage hépatique (42) et augmentation de l'excrétion urinaire (156) du folate dans la cirrhose ;
- chez tous : une malnutrition récente par éthylysme, troubles démentiels, handicap physique, anorexie ;
- chez tous : un facteur infectieux ;
- chez 2 : une hémolyse aiguë (médicamenteuse ? infectieuse ? hépatique ?) ;
- chez 1 : une hémorragie récente ;
- chez 2 : une insuffisance cardiaque (20, 110).

7 cas avec composante hypoproliférative

Il s'agit de 2 femmes et 5 hommes dont 2 atteints de néoplasie (estomac et prostate).

Tous ont une anémie légère, des signes de carence périphériques et médullaires typiques mais discrets, aucun n'a une mégalo blastose floride.

Dans 3 cas seulement le folate globulaire se situe dans les valeurs de carence.

Quant à l'étiologie possible on peut relever :

- chez tous : une malnutrition récente par handicap physique (Parkinson, polyarthrite rhumatoïde), éthyliste, solitude, troubles mentaux, néoplasie, anorexie ;
- chez tous : un facteur infectieux, urinaire chronique chez 6, tuberculose pulmonaire chez 1 (158) ;
- chez 2 : une néoplasie (115) ;
- chez 1 : une prise régulière de barbituriques.

6 cas avec composante ferriprive

Il s'agit de 5 femmes et 1 homme dont 2 atteints de néoplasie (vessie et rectum).

L'anémie est légère dans 2 cas, modérée dans 2 autres et sévère chez les 2 derniers.

Dans 5 cas le fer médullaire est totalement absent, dans le 6^e très diminué.

Aucun n'a une carence sévère (seulement 2 folates globulaires limites) et les altérations périphériques et médullaires sont discrètes. Il est toutefois reconnu que la carence martiale peut masquer et les anomalies périphériques et les anomalies médullaires caractéristiques de la mégalo blastose (65, 78, 85, 91, 190).

Quant à l'étiologie on peut relever :

- chez tous : une malnutrition récente par troubles mentaux, handicap physique, solitude ;
- chez tous : une infection urinaire ;
- chez 2 : une néoplasie ;
- chez 1 : une prise d'anticonvulsivants à long terme ;
- chez tous : une carence en fer.

Quelles hypothèses peut-on évoquer devant la fréquence de la carence folique dans notre groupe ?

Plusieurs causes pourraient s'associer pour aboutir à la carence. A domicile l'alimentation du sujet âgé semble souvent se situer à la limite des besoins en folate et la déficience subclinique n'est certainement pas rare. Le vieillard amené à être hospitalisé présente divers troubles qui peuvent alors précipiter une carence franche, par :

- une diminution supplémentaire de l'apport alimentaire par anorexie (secondaire à une affection somatique ou psychique), par le handicap que la maladie surajoute ;
- une augmentation des besoins en folates par la maladie elle-même, exemples :
 - . infection chronique (109) ou inflammation chronique (polyarthrite rhumatoïde : 55, 74, 141),
 - . carence martiale chronique ;
- une diminution passagère de l'absorption, exemple : insuffisance cardiaque décompensée.

L'alimentation hospitalière pourra difficilement corriger une carence établie (104, 154) : la nourriture y est souvent assez pauvre en folate (35, 103), l'appétit souvent perturbé dans le sens d'une apathie sénile envers la nourriture (103), les surinfections urinaires et pulmonaires fréquentes.

Toutefois une restriction importante s'impose quant à cette éventuelle séquence d'événements : dans notre série, à l'exception de 2 éthyliques chroniques, aucun ne présente une mégalo blastose franche ou une anémie sévère due à la carence folique seule. Sans traitement d'acide folique y aurait-il eu évolution vers une anémie mégalo blastique floride ou correction spontanée avec le traitement de l'affection principale ? On peut en effet imaginer une carence folique "symptomatique" d'une anémie inflammatoire ou ferriprive corrigée par le traitement de l'inflammation, de la carence martiale, qui représenteraient des situations transitoires de besoin en folate augmenté.

Dans la littérature la carence folique n'est pas une cause fréquente d'anémie, exemples :

- 8 % plus 4 % associés à une carence en fer (19).
- 1 % tous associés à une carence en fer (127).

Dans beaucoup d'études il n'existe aucun cas mais les examens nécessaires à ce diagnostic ne sont souvent pas effectués. Par contraste Evans et coll. (65) trouvent 51 % d'anémies mégalo blastiques dont 47 % ont une déficience folique ; dans 88 % des cas la carence folique s'associe à une carence en fer.

Il serait intéressant de savoir si cette association est fortuite en raison de la fréquence de la carence en fer ou si cette dernière représente chez le sujet âgé un facteur déclenchant important de carence folique franche, auquel cas il serait alors utile d'adjoindre un traitement d'acide folique au traitement de fer dans les anémies ferriprives.

Carence folique et troubles mentaux

Quelques cas isolés de neuropathie périphérique et de myélopathie par carence folique sont décrits sans qu'il soit conclu à une relation causale directe (2, 76).

Les avis divergent sur la possibilité de troubles mentaux notamment de type démentiel secondaires à une carence folique. Il paraît en effet évident que la malnutrition si fréquente dans la démence peut expliquer une incidence élevée de valeurs basses du folate. Un essai thérapeutique de 12 semaines, en double aveugle croisé, chez 66 femmes démentes n'a pas montré d'amélioration avec l'acide folique en faveur d'une hypothèse pathogénique (163). Il s'agissait toutefois de démences très avancées et des études prospectives à long terme manquent encore.

Dans nos cas nous n'avons pas observé de prévalence des troubles démentiels.

D. Facteurs sociaux et nutritionnels

L'incidence de l'anémie semble plus élevée chez les sujets âgés :

- malnutris : 50 % d'anémies contre 25 % chez ceux à alimentation satisfaisante (75) ;
- vivant seuls sans aide (75) ;
- riviés à leur logis par l'infirmité : 41 % d'anémies contre 17 % pour les plus mobiles (133).

E. Anémie d'étiologie indéterminée

Dans une étude récente sur une population randomisée de 475 sujets de 65 ans et plus vivant à domicile à Glasgow, il est noté 30 % d'anémies (hémoglobine inférieure à 12 g p. 100) sans cause évidente malgré une bonne investigation (dosage vitamine B₁₂ et folate mais pas d'examen de moelle). Dans la plupart de ces cas l'hémoglobine est juste inférieure à 12 g p. 100 (11,5 - 12) et la majorité sont des femmes. L'auteur émet l'hypothèse que ceci est la conséquence statistique de l'adoption d'un critère arbitraire d'anémie et que leur concentration d'hémoglobine est peut-être en réalité normale pour eux (127).

De plus il est connu que dans les anémies très légères les anomalies du sang périphérique et de la moelle sont minimes et souvent équivoques (39).

V. Polypathologie

Williamson (191) définit la conséquence de la polypathologie, presque de règle chez le vieillard, comme un cercle vicieux de changements régressifs aboutissant finalement à un état de dépendance totale de l'individu où l'institution à long terme reste la seule ressource : en effet une pathologie qui progresse atteint d'autres organes déjà malades, incapables de supporter ce stress supplémentaire et provoque ainsi une atteinte générale de la santé et de l'autonomie du sujet. Le but est donc de prévenir ou arrêter aussi précocément que possible ce cercle vicieux causé par des affections certes non curables (dégénératives) mais aussi curables comme certaines anémies, infections, troubles psychiatriques et endocriniens.

La polypathologie intervient, nous l'avons vu, dans l'expression symptomatique de l'anémie du vieillard avec une non spécificité des symptômes qui rend le diagnostic clinique encore plus difficile que chez l'adulte jeune.

Elle participe aussi à la genèse de l'anémie par la fréquence des facteurs anémiantes multiples.

Elle pose de plus des problèmes diagnostiques au niveau :

- du frottis périphérique et de la moelle (ex. : carence en fer et mégaloblastose ; anémie "symptomatique" parfois hypochrome et même microcytaire),
- des résultats de laboratoire (ex. : fer et capacité abaissés par les fréquentes infections et insuffisances rénales ; Schilling faussement pathologique par collection incomplète des urines ou insuffisance rénale subclinique (22)).

Enfin, elle peut encore diminuer la réponse thérapeutique à un facteur hématinique spécifique notamment en cas d'infection, d'insuffisance rénale surajoutée.

VI. Pronostic

L'OMS a publié des statistiques de mortalité par anémie (à défaut de renseignements suffisants sur la morbidité) sur les données de seize pays, en particulier de l'année 1964 à 1966. Il est constaté une augmentation continue de la mortalité à partir de 40 ans jusqu'à un maximum à 80 ans et plus. Le taux moyen de mortalité (pour tous âges, pour les deux sexes et par million d'habitants) est de 22,8 : de 5 entre 0 et 9 ans, de 2 entre 10 et 19 ans, il reste stable jusqu'à 30-39 ans puis de 5,8 entre 40 et 49 ans, il augmente de façon continue jusqu'à atteindre 409,4 à 80 ans et plus (143).

De façon générale le taux de mortalité pour tous les types d'anémie est supérieur chez la femme à tous âges mais la situation s'inverse après 69 ans (143). Un auteur anglais constate également que le pourcentage d'hommes âgés à anémie sévère (6 - 8 g p. 100 d'hémoglobine) est supérieur à celui des femmes et que le pourcentage de vieillards consultant pour anémie sévère fait plus que doubler de la 6^è à la 8^è décade (66).

Dans la mortalité selon le type d'anémie, "l'anémie pernicieuse et autres anémies hyperchromes" se situent au 2^è rang chez le vieillard après les "anémies de type non précisé", avec une prépondérance des femmes après 50 ans et surtout après 80 ans. Une mortalité importante est également relevée par d'autres dans les anémies pernicieuses (26) et mégaloblastiques en général (117) avec une mortalité plus élevée que celle d'autres types d'anémie de même sévérité ; les décès surviennent le plus souvent précocément et surtout par cause cardiovasculaire, l'oedème aigu du poumon étant particulièrement fréquent même sans transfusion. Lawson et coll. proposent l'explication d'un afflux de potassium sérique vers les hématies en formation lors du traitement et hypokaliémie secondaire avec ses conséquences cardiovasculaires (117).

La mortalité des "anémies hypochromes" prend de l'importance à partir de 40 ans et augmente avec l'âge (143). Quant aux anémies ferriprives en particulier, il faut se souvenir que la tendance à la récurrence de la carence en fer constitue une "séquelle" importante (18).

La forte mortalité souvent notée dans les anémies dites "symptomatiques" s'explique aisément par l'affection causale sous-jacente (19, 65, 116).

Deux auteurs (77, 189) dont Waters et coll. dans un follow-up de 10 ans trouvent des résultats qui "suggèrent" que le taux de mortalité est inférieur pour des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite proches de la moyenne avec une morbidité et mortalité supérieures pour les valeurs basses mais également hautes. Il insiste sur le fait que ces résultats sont importants si confirmés par d'autres études en raison des difficultés à prouver que l'anémie est importante en termes de symptômes (61), de fonction cardio-respiratoire (45), de maladie sous-jacente grave (60), ceci surtout chez l'adulte jeune.

VII. Prévention

Une prévention et une détection précoce de l'anémie du vieillard semble donc s'imposer surtout pour les anémies carentielles dont la mortalité est basse mais la morbidité haute, le traitement efficace à un stade précoce mais aussi avancé (179).

Dans ce but il faudra s'intéresser en particulier à l'alimentation, aux conditions socioéconomiques et culturelles.

Nutrition

Plusieurs études font état d'un nombre non négligeable de vieillards atteints de malnutrition quantitative et surtout qualitative, le plus souvent par manque d'intérêt pour la nourriture et la cuisine. Dans une étude faite à Londres sur 105 sujets vivant à domicile l'apport en calories, protéines, calcium, fer et vitamine C est bas chez 12,3 % et très bas chez 14,3 % (114). Dans une étude scandinave sur 71 femmes de 75 ans vivant à domicile, l'apport en fer est inférieur à 7 mg/j. chez 30 % et inférieur à 5 chez 16 % d'entre elles (besoin probable : 5 - 6 mg/j.) (79). Plusieurs études relèvent encore la pauvreté du régime du vieillard en acide folique en raison notamment de sa faible consommation de légumes et fruits frais par rapport à l'adulte jeune (103). Les aliments riches en folate sont le foie, les légumes verts frais surtout feuillus (épinards, laitues, choux, brocolis, endives), le rein ; les aliments modérément riches sont les produits laitiers, la viande et le poisson (144, 164). Certains folates instables à l'air et sensibles aux ultraviolets diminuent ainsi lors du stockage ; la cuisson et surtout l'ébullition détruit 50 à 90 % des folates (cf. boîtes de conserve). La consommation quotidienne d'au moins une portion de fruits ou légumes frais crus suffit au besoin minimal (144). La consommation de foie une fois par semaine augmente notablement l'apport quotidien moyen du folate (103).

Un apport supplémentaire sous forme de comprimés semble peu justifié puisqu'une nutrition adéquate suffit dans les conditions normales et que la malnutrition est souvent le fait d'une apathie envers la nourriture qui laisse douter de la prise des comprimés. En Grande-Bretagne un essai d'enrichissement du pain avec du fer s'est révélé décevant et compliqué : certaines formes de fer non absorbables, certaines non absorbées en présence d'autres aliments,... (63).

Les Anglais préconisent une extension des repas apportés à domicile (179), des conseils alimentaires par des diététiciennes, ceci même avant l'âge de 65 ans (120).

Conditions socioéconomiques et culturelles

A Liverpool une étude relève que les retraités constituent 31 % de la classe pauvre : 85 % d'entre eux sont informés d'une possibilité d'aide, 15 % ignorants de leur droit et 33 % des informés refusent cette aide par fierté (177).

Un fait particulier au vieillard est la diminution de ce que Williamson appelle "self reporting of illness" : en effet le vieillard consulte peu et tardivement lors de crises où sa dépendance totale révèle sa dépendance partielle antérieure (191). Dans une étude de 1964 cet auteur note que la moitié des maladies significatives du sujet âgé ne sont pas connues du médecin traitant, avec une moyenne de trois maladies par personne. Ces affections passées inaperçues sont en premier lieu les troubles urinaires, locomoteurs, l'anémie et les troubles psy-

chiatriques (démence et dépression). A son avis ce fatalisme du sujet âgé, souvent partagé par le médecin, réside dans la croyance générale que la vieillesse est nécessairement un temps de maladie et de misère ; ainsi beaucoup de symptômes qui chez l'adulte jeune seraient investigués sont attribués à la sénilité. Anderson, sur les 1300 premières consultations de son centre, découvre comme pathologies fréquentes : l'ostéoarthrite, l'anémie microcytaire hypochrome, la bronchite chronique, les maladies artérielles coronaires (5). En Scandinavie dans une population plus jeune de 885 hommes de 50 ans on relève également 5 % de maladies inconnues nécessitant un traitement, en premier lieu l'anémie et l'hypertension artérielle (180).

La conclusion s'impose d'elle-même : dans une perspective de prévention et détection précoce de l'anémie, on ne peut se fier à la demande du vieillard, à ses éventuels symptômes ou à l'impression clinique. Le dosage de l'hémoglobine s'avère donc indispensable.

Dans les meilleures conditions on pourrait proposer, pour le sujet âgé en bonne santé, une visite annuelle. Certains, plus pessimistes, dans les conditions actuelles, préconisent une sélection des groupes à haut risque qui doivent bénéficier d'une surveillance préférentielle (179, 191) :

- Difficultés sociales : solitude, deuil récent, sortie récente de l'hôpital, difficultés locomotrices importantes, conflit familial.
- Troubles mentaux.
- Maladies générales : gastrointestinales (ulcère, hernie hiatale, néoplasie, anodontie, gastrectomie, résection grêle), affection pulmonaire, insuffisance cardiaque, polyarthrite rhumatoïde, affections dermatologiques (association avec malabsorption et troubles mentaux).
- Anémie antérieure.

La réalisation de tout programme va de plus se heurter à ce même fatalisme, noté dans nombre d'études dans un taux de refus de participation important. Williamson propose d'effectuer un dépistage préliminaire par le visiteur de santé (191), sur les points suivants :

- Anémie (dosage de l'hémoglobine).
- Insuffisance cardiaque.
- Difficultés locomotrices.
- Troubles urinaires.
- Troubles intestinaux.
- Démence.
- Dépression.

Dans son expérience le visiteur de santé ("health visitor") à formation médicale et psychiatrique, qui s'apparente dans notre canton à l'infirmière d'hygiène sociale de la Croix-Rouge, serait reçu dans 80 % des cas lorsque lui est assurée la collaboration du médecin traitant.

RESUME ET CONCLUSIONS

I. Incidence

Notre étude a révélé dans un collectif de 1458 entrées consécutives (2,1 femmes pour 1 homme) 129 cas d'anémie (2,9 femmes pour 1 homme), définie par une hémoglobine inférieure à 11 g p. 100 à l'entrée ou en cours de séjour. L'incidence globale de l'anémie est ainsi de 8,8 % ; chez la femme de 9,7 % et chez l'homme de 7,1 %. Elle augmente dans le grand âge : dans le groupe des 65 à 74 ans de 6,6 % chez la femme et 3,8 % chez l'homme, elle passe chez les plus de 75 ans à 10,7 % chez la femme et 8,3 % chez l'homme.

Notre étude révèle donc une incidence d'anémie assez basse par rapport à la littérature, supérieure chez la femme et dans le grand âge (*).

II. Clinique

Pour plusieurs raisons l'âge avancé complique le diagnostic d'anémie :

- de par la fréquence de la polypathologie, l'anémie se manifeste de manière polymorphe, par une symptomatologie souvent d'emprunt (décompensation cardiovasculaire, cérébrale, rénale) ;
- souvent de type chronique, l'anémie s'installe donc de façon insidieuse ;
- un certain fatalisme amène le vieillard, parfois également le médecin, à considérer différents symptômes comme inhérents à la sénescence (ex. : fatigue, dyspnée).

Le dosage de l'hémoglobine ou de l'hématocrite a donc sa place dans l'examen du sujet âgé.

(*) Notre étude étant rétrospective les investigations n'ont pas été les mêmes dans tous les cas : dans la discussion nous n'avons tenu compte que des 47 cas bien investigués.

III. Etiologie

Les anémies ferriprive, hypoproliférative et par carence folique constituent la majorité de nos cas, avec une rareté remarquable d'anémies pures et une association nette des anémies ferriprives et hypoprolifératives avec la carence folique.

- Les anémies ferriprives, 18 cas sur 47 (38 %), ont révélé 6 néoplasies dont 5 d'origine digestive ; les autres lésions causales, avant tout gastrointestinales, sont rarement l'objet d'une cure radicale mais nécessitent un traitement médical ou chirurgical et une surveillance ultérieure pour éviter la récurrence de l'anémie.
- Les anémies hypoprolifératives, 22 cas sur 47 (47 %), se sont révélées principalement d'origine inflammatoire avec une prédominance d'infections urinaires et respiratoires.
- Les anémies par carence folique, 22 cas sur 47 (47 %), par leur fréquence, nous laissent supposer que le sujet âgé se trouve souvent à la limite de la carence, notamment de par son alimentation ; toute augmentation des besoins en folate (ex. : carence martiale ?) ou diminution d'absorption (*) (état inflammatoire) ou difficulté d'utilisation (cure de Bactrim) peut alors précipiter une carence franche. Nous constatons toutefois que nous n'avons pas de cas de mégalo-blastose floride à l'exception de deux éthyliques, et que l'évolution sans traitement d'acide folique reste hypothétique. Lorsque la situation de besoin accru en acide folique (que constituent peut-être carence martiale et inflammation) est résolue, il nous semble cependant peu probable, dans l'état des connaissances actuelles sur l'alimentation du vieillard, que la carence se corrige spontanément.

IV. Prévention et détection précoce

Ces mesures s'imposent devant le nombre de cas traitables. Tout sujet âgé en bonne santé devrait pouvoir bénéficier d'une visite annuelle avec dosage de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, qu'il présente ou non des symptômes. Le dosage de l'hématocrite offre l'avantage d'être facile à effectuer et de pouvoir être lu par un personnel non spécialisé. Ces examens simples pourraient, à eux seuls, éviter certaines complications invalidantes.

(*) Cook G.C., Morgan J.O., Hoffbrand A.V. : Impairment of folate absorption by systemic bacterial infections. The Lancet, December 14, 1974.

Dans l'option d'une approche préventive, nous proposons l'attitude suivante :

- si l'hémoglobine se situe entre 11 et 12 g p. 100 et que l'examen clinique est normal, nous en restons là ;
- si l'hémoglobine est inférieure à 11 g p. 100 mais supérieure à 10 g p. 100, en l'absence de toute clinique suggérant une quelconque étiologie d'anémie, nous contrôlons l'hémoglobine après 3 mois au plus tard avec un nouvel examen clinique ;
- si l'hémoglobine est inférieure à 10 g p. 100, même en l'absence de toute clinique, nous procédons à des examens complémentaires.

Dans une approche préventive, il nous semble en effet justifié, en l'absence de tout signe clinique, d'adopter une limite d'hémoglobine inférieure à celle couramment admise.

Dans les premiers examens, nous effectuons un hémogramme complet, une recherche de sang dans les fèces, un dosage du fer sérique et de la capacité de fixation, en raison de la fréquence et de l'importance de l'anémie ferriprive (cf. néoplasie digestive débutante). Les anémies par carence en vitamine B₁₂ et acide folique restant malgré tout assez rares et l'anémie pernicieuse étant le plus souvent cliniquement évidente, nous proposons de ne doser le folate et la vitamine B₁₂ qu'après avoir exclu une carence martiale et seulement au vu d'un examen de moelle suggérant cette étiologie.

BIBLIOGRAPHIE

=====

1. ADAM HM, DAWSON AA, WIGZELL FW et al : Polymorph hypersegmentation in the elderly. *Age and Ageing* 2 : 183-187, 1973
2. ANAND MP : Iatrogenic megaloblastic anaemia with neurological complications. *Scot Med J* 9 : 388-390, 1964
3. ANDERSON BB : Investigations into the Euglena method for the assay of the vitamin B₁₂ in serum. *J Clin Path* 17 : 14-25, 1964
4. ANDERSON BB, BROZOVIC B, MOLLIN DL et al : Haematological investigation of the elderly. In : A nutrition survey of the elderly. Dept of Health and Social Security. Reports on Health and Social Subjects, no 3. London, HMSO, 1972; p. 56-61
5. ANDERSON WF : The assessment and maintenance of health in later life. *Brit J Clin Pract* 20 : 453-457, 1966
6. ANDERSON WF : Practical management of the elderly. 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1971; p. 34
7. ANDERSON WF : *ibid*, p. 159
8. ANDERSON WF : *ibid*, p. 328
9. ANDERSON WF, COHEN C, HYAMS DE et al : Clinical and subclinical malnutrition in old age. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation, 1971. Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1971; p. 140-46
10. ANDREWS J, FAIRLEY A, BARKER R : Total dose infusion of iron-dextran in the elderly. *Scot Med J* 12 : 208-215, 1967
11. ANNUAIRE STATISTIQUE 1972. Service cantonal de statistique, Genève.
12. BADENOCH J, BEDFORD PD, EVANS JR : Massive diverticulosis of the small intestine with steatorrhoea and megaloblastic anaemia. *Quart J Med* 24 : 321-330, 1955
13. BAINTON DF, FINCH CA : The diagnosis of iron deficiency anemia. *Amer J Med* 37 : 62-70, 1964
14. BANNERMAN RM, BEVERIDGE BR, WITTS LJ : Anaemia associated with unexplained occult blood loss. *Brit Med J* 1 : 1417-1419, 1964
15. BATATA M, SPRAY GH, BOLTON FG et al : Blood and bone marrow changes in elderly patients, with special reference to folic acid, vitamin B₁₂, iron and ascorbic acid. *Brit Med J* 2 : 667-669, 1967
16. BEALE PJ, PARRY ES : Megaloblastic anaemia associated with alcoholism. *Proc Roy Soc Med* 62 : 527-530, 1969
17. BEDFORD PD, WOLLNER L : Occult intestinal bleeding as a cause of anaemia in elderly people. *Lancet* 1 : 1144-1147, 1958
18. BEVERIDGE BR, BANNERMAN RM, EVANSON JM et al : Hypochromic anaemia. *Quart J Med* 34 : 145-161, 1965
19. BOSE SK, ANDREWS J, ROBERTS PD : Haematological problems in a geriatric unit with special reference to anaemia. *Geront Clin* 12 : 339-346, 1970
20. BRODY JI, SOLTYS HD, ZINSSER HF : Folic acid deficiency in congestive heart failure. *Brit Heart J* 31 : 741-745, 1969
21. BUTTERWORTH CE, BAUGH CM, KRUMDIECK C : A study of folate absorption and metabolism in man utilizing carbon-14-labeled poly-

- glutamates synthesized by the solid phase method. *J Clin Invest* 48 : 1131-1140, 1969
22. BUXTON PK, DAVISON W, HYAMS DE et al : Vitamin B₁₂ status in mentally disturbed elderly patients. *Geront Clin* 11 : 22-35, 1969
 23. CALLENDER ST, SPRAY GH : Latent pernicious anaemia. *Brit J Haemat* 8 : 230-239, 1962
 24. CALLENDER ST : Iron absorption from food. *Geront Clin* 13 : 44-51, 1971
 25. CAMPBELL H, GREENE WJW, KEYSER JW et al : Pilot survey of haemoglobin and plasma urea concentration in a random sample of adults in Wales 1965-66. *Brit J Prev Soc Med* 22 : 41-49, 1968
 26. CANTOR AM : A study of pernicious anaemia in elderly patients. *Geront Clin* 5 : 23-29, 1963
 27. CAPE RDT, SHINTON NK : Serum-vitamin-B₁₂ concentration in the elderly. *Geront Clin* 3 : 163-172, 1961
 28. CARNEY MWP : Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Brit Med J* 4 : 521-516, 1967
 29. CARNEY MWP, SHEFFIELD BF : Associations of subnormal serum folate and vitamin B₁₂ values and effects of replacement therapy. *J Nerv Ment Dis* 150 : 404-412, 1970
 30. CARTWRIGHT GE : The anemia of chronic disorders. *Semin Hemat* 3 : 351-372, 1966
 31. CARTWRIGHT GE, LEE GR : The anaemia of chronic disorders. Annotation. *Brit J Haemat* 21 : 147-151, 1971
 32. CHANARIN I, ROTHMAN D, BERRY V : Iron deficiency and its relation to folic-acid status in pregnancy. Results of a clinical trial. *Brit Med J* 1 : 480-485, 1965
 33. CHANARIN I, HUTCHINSON M, McLEAN A et al : Hepatic folate in man. *Brit Med J* 1 : 396-399, 1966
 34. CHANARIN I, McLEAN A : Origin of serum and urinary methyltetrahydrofolate in man. *Clin Sci* 32 : 57-67, 1967
 35. CHANARIN I, ROTHMAN D, PERRY J et al : Normal dietary folate, iron and protein intake, with particular reference to pregnancy. *Brit Med J* 2 : 394-397, 1968
 36. CHANARIN I, PERRY J : Evidence for reduction and methylation of folate in the intestine during normal absorption. *Lancet* 2 : 776-778, 1969
 37. CHANARIN I : Cobalamin and folate interrelationships. In : *The Cobalamins*. A Glaxo Symposium. Ed. HRV Arnstein and RJ Wighton. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1971; p. 94-99
 38. CHANARIN I : Macrocytic anaemias. *Brit J Hosp Med* 6 : 581-592, 1971
 39. CHANARIN I, ENGLAND JM, HOFFBRAND AV : Significance of large red blood cells. *Brit J Haemat* 25 : 351-358, 1973
 40. CHASSAGNON C, DREVET M, CHAVAGNAC B : Incidence de l'anémie chez le vieillard hospitalisé. *J Med Lyon* 53 : 497-507, 1972
 41. CHERNISH SM, HELMER OM, FOUTS PJ et al : The effect of intrinsic factor on the absorption of vitamin B₁₂ in older people. *Amer J Clin Nutr* 5 : 651-657, 1957
 42. CHERRICK GR, BAKER H, FRANK O et al : Observations on hepatic avidity for folate in Laennec's cirrhosis. *J Lab Clin Med* 66 : 446-451, 1965
 43. CHOW BF, WOOD R, HORONICK A et al : Age-wise variation of vitamin B₁₂ serum levels. *J Geront* 11 : 142-146, 1964

44. COGHILL NF, DONIACH D, ROITT IM et al : Autoantibodies in simple atrophic gastritis. Gut 6 : 48-56, 1965
45. COTES JE, DABBS JM, ELWOOD PC et al : The response to submaximal exercise in adult females. Relation to haemoglobin concentration. J Physiol 203 : 79-80P
46. COX EV : The anemia of scurvy. In : Vitamins and hormones 26 : 635-652, 1968
47. DAGG JH, GOLDBERG A, ANDERSON JR et al : Autoimmunity in iron-deficiency anaemia. Brit Med J 1 : 1349-50, 1964
48. DAGG JH, GOLDBERG A, GIBBS WN et al : Detection of latent pernicious anaemia in iron-deficiency anaemia. Brit Med J 2 : 619-621, 1966
49. DAS KC, HOFFBRAND AV : Studies of folate uptake by phytohaemagglutinin stimulated lymphocytes. Brit J Haemat 19 : 203-220, 1970
50. DAVIDSON WM, FLUTE PT : Advances in the treatment of blood disorders. Practitioner 201 : 622-629, 1968
51. DAVIS RL, LAWTON AH, PROUTY R et al : The absorption of oral vitamin B₁₂ in an aged population. J Geront 20 : 169-172, 1965
52. DAVISON W : Anaemia in the elderly with special reference to iron deficiency. Geront Clin 9 : 393-400, 1967
53. DAWSON AA, DONALD D : The serum vitamin B₁₂ in the elderly. Geront Clin 8 : 220-225, 1966
54. DAWSON AA, OGSTON D, FULLERTON HW : Evaluation of diagnostic significance of certain symptoms and physical signs in anaemic patients. Brit Med J 3 : 436-439, 1969
55. DELLER DJ, URBAN E, IBBOTSON RN et al : Folic-acid deficiency in rheumatoid arthritis. Relation of levels of serum folic-acid activity to treatment with phenylbutazone. Brit Med J 1 : 765-767, 1966
56. DYMOCK IW : Abnormal urinary excretion of urocanic acid and formiminoglutamic acid in neoplastic disease. Lancet 2 : 114-115, 1964
57. EDWARDS FC, COGHILL NF : Aetiological factors in chronic atrophic gastritis. Brit Med J 2 : 1409-1415, 1966
58. EDWIN E, HOLTEN K, NORUM KR et al : Vitamin B₁₂ hypovitaminosis in mental diseases. Acta Med Scand 177 : 689-699, 1965
59. EICHNER ER, HILLMAN RS : The evolution of anemia in alcoholic patients. Amer J Med 50 : 218-232, 1971
60. ELWOOD PC, WATERS WE, GREENE WJ et al : Evaluation of a screening survey for anaemia in adult non-pregnant women. Brit Med J 4 : 714-717, 1967
61. ELWOOD PC, WATERS WE, GREENE WJW et al : Symptoms and circulating haemoglobin level. J Chron Dis 21 : 615-628, 1969
62. ELWOOD PC, WILLIAMS G : A comparative trial of slow-release and conventional iron preparations. Practitioner 204 : 812-815, 1970
63. ELWOOD PC : Epidemiological aspects of iron deficiency in the elderly. Geront Clin 13 : 2-11, 1971
64. ELWOOD PC, SHINTON NK, WILSON CID et al : Haemoglobin, vitamin B₁₂ and folate levels in the elderly. Brit J Haemat 21 : 557-563, 1971
65. EVANS DMD, PATHY MS, SANERKIN NG et al : Anaemia in geriatric patients. Geront Clin 10 : 228-241, 1968
66. EVANS DMD : Haematological aspects of iron deficiency in the el-

- derly. *Geront Clin* 13 : 12-30, 1971
67. FREIMAN HD, TAUBER SA, TULSKY EG : Iron absorption in the healthy aged. *Geriatrics* 18 : 716-720, September 1963
 68. GAILANI SD, CAREY RW, HOLLAND JF et al : Studies of folate deficiency in patients with neoplastic diseases. *Cancer Research* 30 : 327-333, 1970
 69. GIRDWOOD RH : The microbiological assay of vitamins and amino acids. *J Med Lab Technol* 20 : 26-33, 1963
 70. GIRDWOOD RH, THOMSON AD, WILLIAMSON J : Folate status in the elderly. *Brit Med J* 2 : 670-672, 1967
 71. GIRDWOOD RH : Nutritional folate deficiency in the United Kingdom. *Scot Med J* 14 : 296-304, 1969
 72. GOLDBERG A : The anaemia of scurvy. *Quart J Med* 32 : 51-64, 1963
 73. GOUGH KR, READ AE, MCCARTHY CF et al : Megaloblastic anaemia due to nutritional deficiency of folic acid. *Quart J Med* 32 : 243-256, 1963
 74. GOUGH KR, MCCARTHY C, READ AE et al : Folic-acid deficiency in rheumatoid arthritis. *Brit Med J* 1 : 212-217, 1964
 75. GOVAN J, GREEN B, MACKAY J et al : Anaemia in patients admitted to a geriatric unit. *J Coll Gen Practit* 10 : 239-243, 1965
 76. GRANT HC, HOFFBRAND AV, WELLS DG : Folate deficiency and neurological disease. *Lancet* 2 : 763-767, 1965
 77. GRIFFITHS HJL, NICHOLSON WJ, O'GORMAN P : A haematological study of 500 elderly females. *Geront Clin* 12 : 18-32, 1970
 78. GRUCHY GC de : Clinical haematology in medical practice. Oxford, Blackwell, 1973; p. 1-358
 79. HALLBERG L, HOGDAHL AM : Anaemia and old age. *Geront Clin* 13 : 31-43, 1971
 80. HALSTED JA, CARROLL J, RUBERT S : Serum and tissue concentration of vitamin B₁₂ in certain pathologic states. *New Engl J Med* 260 : 575-579, 1959
 81. HALSTED CH, GRIGGS RC, HARRIS JW : The effect of alcoholism on the absorption of folic acid evaluated by plasma levels and urine excretion. *J Lab Clin Med* 69 : 116-131, 1967
 82. HANSEN HA, NYSTROM B : Blood folic acid levels and folic acid clearance in geriatric cases. *Geront Clin* 3 : 173-182, 1961
 83. HARTSOCK RJ, SMITH EB, PETTY CS : Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. *Amer J Clin Path* 43 : 326-331, 1965
 84. HAUSSER E : Les anémies mégaloblastiques d'origine médicamenteuse. Thèse, Genève, 1969
 85. HAWKINS CF : Megaloblastic anaemia in old age. In : The practice of geriatrics. By J. Agate. London, Heinemann, 1970; p. 25-34
 86. HENDERSON JG, STRACHAN RW, BECK JS et al : The antigastric-antibody test as a screening procedure for vitamin-B₁₂ deficiency in psychiatric practice. *Lancet* 2 : 809-813, 1966
 87. HERBERT V : Minimal daily adult folate requirement. *Arch Intern Med* 110 : 155-158, 1962
 88. HERBERT V : Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans Ass Amer Physns* 35 : 307-320, 1962
 89. HERBERT V, ZALUSKY R : Interrelations of vitamin B₁₂ and folic acid metabolism. Folic acid clearance studies. *J Clin Invest* 41 : 1263-1274, 1962

90. HERBERT V : Megaloblastic anemia. *New Engl J Med* 268 : 201-203, 1963
91. HERBERT V : Folic acid. *Ann Rev Med* 16 : 359-370, 1965
92. HERBERT V, GOTTLIEB CW, ALTSCHULE MD : Apparent low serum-vitamin B₁₂ levels associated with chlorpromazine. *Lancet* 2 : 1052-1053, 1965
93. HERBERT V : Aseptic addition method for *Lactobacillus casei* assay of folate activity in human serum. *J Clin Path* 19 : 12-16, 1966
94. HERBERT V : Nutritional requirements for vitamin B₁₂ and folic acid. *Amer J Clin Nutr* 21 : 743-752, 1968
95. HOBSON W, BLACKBURN EK : Haemoglobin levels in a group of elderly persons living at home alone or with spouse. *Brit Med J* 1 : 647-649, 1953
96. HOFFBRAND AV, NEWCOMBE BFA, MOLLIN DL : Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate deficiency. *J Clin Path* 19 : 17-28, 1966
97. HOFFBRAND AV, STEWART JS, BOOTH CC et al. : Folate deficiency in Crohn's disease. Incidence, pathogenesis and treatment. *Brit Med J* 2 : 71-75, 1968
98. HOFFMAN NR : The relationship between pernicious anemia and cancer of the stomach. *Geriatrics* 25 : 90-95, April 1970
99. HOLMES J MacDONALD : Cerebral manifestations of vitamin-B₁₂ deficiency. *Brit Med J* 4 : 1394-1398, 1956
100. HUGHES D, ELWOOD PC, SHINTON NK et al. : Clinical trial of the effect of vitamin B₁₂ in elderly subjects with low serum B₁₂ levels. *Brit Med J* 2 : 458-460, 1970
101. HUNTER R, BARNES J, OAKELEY H : Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet* 1 : 61-63, 1970
102. HURDLE ADF, WILLIAMS TCP : Folic-acid deficiency in elderly patients admitted to hospital. *Brit Med J* 2 : 202-205, 1966
103. HURDLE ADF : An assessment of the folate intake of elderly patients in hospital. *Med J Austral* 2 : 101-104, 1968
104. HURDLE ADF : The influence of hospital food on the folic-acid status of long-stay elderly patients. *Med J Austral* 2 : 104-110, 1968
105. HURDLE ADF, BARTON D, SEARLES IH : A method for measuring folate in food and its application to a hospital diet. *Amer J Clin Nutr* 21 : 1202-1207, 1968
106. HUSER HJ : Abklärung und Therapie der makrozytären Anämien bei Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel. *Therap Umsch* 30 : 760-765, 1973
107. HYAMS DE, ROSS EJ : Scurvy, megaloblastic anaemia and osteoporosis. *Brit J Clin Pract* 17 : 332-340, 1963
108. HYAMS DE : The absorption of vitamin B₁₂ in the elderly. *Geront Clin* 6 : 193-206, 1964
109. HYAMS DE : The blood. In : J.C. Brocklehurst. *Textbook of geriatric medicine and gerontology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1973; p. 528-592
110. HYDE RD, LOEHRY CAEH : Folic acid malabsorption in cardiac failure. *Gut* 9 : 717-721, 1968
111. JACOBS AM, OWEN GM : The effect of age on iron absorption. *J Geront* 24 : 95-96, 1969
112. JACOBS P : Body iron loss in the geriatric patient. *Geront Clin* 13 : 207-214, 1971

113. JOHNSON S, SWAMINATHAN SP, BAKER SJ : Changes in serum vitamin B₁₂ levels in patients with megaloblastic anaemia treated with folic acid. J Clin Path 15 : 274-277, 1962
114. KATARIA MS, RAO DB : Dietary and clinical aspects of a nutritional survey. Brit J Ger Pract 5 : 217-225, 1968
115. KORBITZ BC : Mechanism and management of anemia in malignant disease. J Amer Geriat Soc 19 : 41-50, 1971
116. LAWSON IR : Anaemia in a group of elderly patients. Geront Clin 2 : 87-101, 1960
117. LAWSON DH, MURRAY RM, PARKER JLW : Early mortality in the megaloblastic anaemias. Quart J Med 41 : 1-14, 1972
118. LEADING ARTICLE. Anaemia due to anticonvulsant drugs. Brit Med J 2 : 6, 1967
119. LEADING ARTICLE. Folate deficiency in the elderly. Brit Med J 2 : 652-653, 1967
120. LEADING ARTICLE. Nutrition and age. Brit Med J 2 : 396-397, 1969
121. LEADING ARTICLE. Screening for vitamin-B₁₂ deficiency. Lancet 2 : 309-310, 1969
122. LEADING ARTICLE. Old age, nutrition and mental confusion. Brit Med J 3 : 608-609, 1969
123. LEES F : Radioactive vitamin B₁₂ absorption in the megaloblastic anaemia caused by anticonvulsant drugs. Quart J Med 30 : 231-248, 1961
124. LLOYD EL : Serum iron levels and haematological status in the elderly. Geront Clin 13 : 246-255, 1971
125. LONG MT, CHILDRESS RH, BOND WH : Megaloblastic anemia associated with the use of anticonvulsant drugs. Neurology 13 : 697-702, 1963
126. McANDREW GM, OGSTON D, PALMER KNV : Accuracy of haemoglobin estimation by clinical methods. Lancet 1 : 207-208, 1965
127. McLENNAN WJ, ANDREWS GR, MACLEOD C et al. : Anaemia in the elderly. Quart J Med 42 : 1-13, 1973
128. MEINDOK H, DVORSKY R : Serum folate and vitamin-B₁₂ levels in the elderly. J Amer Geriat Soc 18 : 317-326, 1970
129. METZ J, ZALUSKY R, HERBERT V : Folic acid binding by serum and milk. Amer J Clin Nutr 21 : 289-297, 1968
130. MILNE JS, WILLIAMSON J : Hemoglobin, hematocrit, leukocyte count, and blood grouping in older people. Geriatrics 27 : 118-126, September 1972
131. MITCHELL TR, PEGRUM GD : The diagnosis of mild iron deficiency in the elderly. Geront Clin 13 : 296-306, 1971
132. MITRA ML : Vitamin-C deficiency in the elderly and its manifestations. J Amer Geriat Soc 18 : 67-71, 1970
133. MORGAN RH : Anaemia in elderly housebound patients. Brit Med J 4 : 171, 1967
134. MORRISON BO : Tolerance to oral hematinic therapy. Controlled-release versus conventional ferrous sulfate. J Amer Geriat Soc 14 : 757-759, 1966
135. MORROW JJ, DAGG JH, GOLDBERG A : A controlled trial of iron therapy in sideropenia. Scot Med J 13 : 78-83, 1968
136. MURPHY F, SRIVASTAVA PC, VARADI S et al. : Screening of psychiatric patients for hypovitaminosis B₁₂. Brit Med J 3 : 559-560, 1969
137. MYERS AM, SAUNDERS CRG, CHALMERS DG : The haemoglobin level of

- fit elderly people. *Lancet* 2 : 261-263, 1968
138. NEUBAUER C : Mental deterioration in epilepsy due to folate deficiency. *Brit Med J* 2 : 759-761, 1970
 139. NYSTROM B, HANSEN HA : Recurrent blood folic acid dependent megaloblastic anemia. A case report. *Geront Clin* 5 : 163-170, 1963
 140. OKUNO T : Red cell size and age. *Brit Med J* 1 : 569-570, 1972
 141. OMER A, MOWAT AG : Nature of anaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 27 : 414-424, 1968
 142. OMS. Les anémies nutritionnelles. Série de rapports techniques, no 405, 1968
 143. OMS. Anémies, 1926-1966. In : Rapport de statistiques sanitaires mondiales 22 : 409-427, 1969
 144. OMS. Besoins en acide ascorbique, vitamine D, vitamine B₁₂, acide folique et fer. Série de rapports techniques, no 452, 1970
 145. PARSONS PL, WITHEY JL, KILPATRICK GS : The prevalence of anaemia in the elderly. *Practitioner* 195 : 656-660, 1965
 146. PEDERSEN AB, MOSBECH J : Morbidity of pernicious anaemia. *Acta Med Scand* 185 : 449-452, 1969
 147. PERRY J, CHANARIN I : Absorption and utilization of polyglutamyl forms of folate in man. *Brit Med J* 4 : 546-549, 1968
 148. PERRY J, CHANARIN I : Intestinal absorption of reduced folate compounds in man. *Brit J Haemat* 18 : 329-339, 1970
 149. PINCHERLE G, SHANKS J : Haemoglobin values in business executives. *Brit J Prev Soc Med* 21 : 40-42, 1967
 150. POWELL DEB, THOMAS JH, MILLS P : Serum iron in elderly hospital patients. *Geront Clin* 10 : 21-29, 1968
 151. POWELL DEB, THOMAS JH : The iron-binding capacity of serum in elderly hospital patients. *Geront Clin* 11 : 36-47, 1969
 152. POWELL DEB, THOMAS JH, MANDAL AR et al. : Effect of drugs on vitamin B₁₂ levels obtained using the *Lactobacillus leichmanii* method. *J Clin Path* 22 : 672-676, 1969
 153. RACHMILEWITZ M, ARONOVITCH J, GROSSOWICZ N : Serum concentrations of vitamin B₁₂ in acute and chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 48 : 339-344, 1956
 154. READ AE, GOUGH KR, PARDOE JL et al. : Nutritional studies on the entrants to an old people's home, with particular reference to folic-acid deficiency. *Brit Med J* 2 : 843-848, 1965
 155. REIZENSTEIN P : Errors and artefacts in serum folic-acid assays. *Acta Med Scand* 178 : 133-139, 1965
 156. RETIEF FP, HUSKISSON YJ : Serum and urinary folate in liver disease. *Brit Med J* 2 : 150-153, 1969
 157. REYNOLDS EH : Effects of folic acid on the mental state and frequency of drug-treated epileptic patients. *Lancet* 1 : 1086-1088, 1967
 158. ROBERTS PD, HOFFBRAND AV, MOLLIN DL : Iron and folate metabolism in tuberculosis. *Brit Med J* 2 : 198-202, 1966
 159. ROBERTSON PD, MacLEAN DW : Iron deficiency without anaemia. The M.C.H.C. in screening. *J Chron Dis* 23 : 191-195, 1970
 160. ROSE MS, CHANARIN I : Intrinsic-factor antibody and absorption of vitamin B₁₂ in pernicious anaemia. *Brit Med J* 1 : 25-26, 1971
 161. SCOTT RB, KAMMER RB, BURGER WF et al. : Reduced absorption of vitamin B₁₂ in two patients with folic acid deficiency. *Ann*

- Intern Med 69 : 111-114, 1968
162. SEVITT LH, HOFFBRAND AV : Serum folate and vitamin B₁₂ levels in acute and chronic renal disease. Effect of peritoneal dialysis. Brit Med J 2 : 18-21, 1969
 163. SHAW DM : Vitamin B₁₂ and folic acid in brain metabolism. In : The Cobalamins. A² Glaxo Symposium. Ed. HRV Arnstein and RJ Wrighton. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1971; 109-114
 164. SHINTON NK : Vitamin B₁₂ and folate metabolism. Brit Med J 1 : 556-559, 1972
 165. SHULMAN R : A survey of vitamin B₁₂ deficiency in an elderly psychiatric population. Brit J Psychiat 113 : 241-251, 1967
 166. SHULMAN R : Psychiatric aspects of pernicious anaemia. A prospective controlled investigation. Brit Med J 3 : 266-270, 1967
 167. SHULMAN R : Vitamin B₁₂ deficiency and psychiatric illness. Brit J Psychiat 113 : 252-256, 1967
 168. SMITH ADM : Megaloblastic madness. Brit Med J 4 : 1840-1845, 1960
 169. SMITH JS, WHITE LAW DM : Hemoglobin values in aged men. Canad Med Ass J 105 : 816-818, 1971
 170. SNEATH P, CHANARIN I, HODKINSON et al. : Folate status in a geriatric population and its relation to dementia. Age and Ageing 2 : 177-181, 1973
 171. SPRAY GH : Estimation of red cell folate activity. J Clin Path 22 : 212-216, 1969
 172. STEBBINS R, SCOTT J, HERBERT V : Drug-induced megaloblastic anemias. Sem Hemat 10 : 235-251, 1973
 173. STRACHAN RW, HENDERSON JG : Psychiatric syndromes due to avitaminosis B₁₂ with normal blood and marrow. Quart J Med 34 : 303-317, 1965
 174. STRACHAN RW, HENDERSON JG : Dementia and folate deficiency. Quart J Med 36 : 189-204, 1967
 175. SULLIVAN LW, HERBERT V : Suppression of hematopoiesis by Ethanol. J Clin Invest 43 : 2048-2060, 1964
 176. TAUBER SA, GOODHART RS, HSU JM et al. : Vitamin B₁₂ deficiency in the aged. Geriatrics 12 : 368-374, June 1957²
 177. THOMAS RG : Socio-economic factors in Liverpool. Their secondary effects on the hospital service. Geront Clin 11 : 321-329, 1969
 178. THOMAS JH : Values of serum iron in patients over sixty. Geront Clin 13 : 52-60, 1971
 179. THOMAS JH, POWELL DEB : Blood disorders in the elderly. Bristol, J. Wright, 1971; p. 1-141
 180. TIBBLIN G, AURELL E, HJORTZBERG-NORDLUND H et al. : A general health-examination of a random sample of 50-year-old men in Göteborg. Acta Med Scand 177 : 739-749, 1965
 181. VARADI S, ELWIS A : Folate deficiency in the elderly. Brit Med J 3 : 112-113, 1967
 182. VILTER RW, WILL JJ, WRIGHT T et al. : Interrelationships of vitamin B₁₂, folic acid and ascorbic acid in the megaloblastic anemias. Amer J Clin Nutr 12 : 130-144, 1963
 183. VILTER RW : Interrelationships between folic acid, vitamin B₁₂ and ascorbic acid in the megaloblastic anemias. Medicine 12 43 : 727-730, 1964

184. VOIGT D, BRUSCHKE G : Zur Differentialdiagnose der Anämien im Alter. Z Alternsforsch 20 : 353-357, 1967
185. WANGEL AG, CALLENDER ST, SPRAY GH et al. : A family study of anaemia. I. Autoantibodies, achlorhydria, serum pepsinogen and vitamin B₁₂. Brit J Haemat 14 : 161-181, 1968
186. WATERS AH, MURPHY MEB : Familial juvenile pernicious anaemia. A study of the hereditary basis of pernicious anaemia. Brit J Haemat 9 : 1-12, 1963
187. WATERS AH, MOLLIN DL : Observations on the metabolism of folic acid in pernicious anaemia. Brit J Haemat 9 : 319-327, 1963
188. WATERS AH, MORLEY AA, RANKIN JG : Effect of alcohol on haemopoiesis. Brit Med J 2 : 1565-1568, 1966
189. WATERS WE, WITHEY JL, KILPATRICK GS et al. : Ten-year haematological follow-up. Mortality and haematological changes. Brit Med J 4 : 761-764, 1969
190. WAXMAN S : Metabolic approach to the diagnosis of megaloblastic anemias. Med Clin North Amer 57 : 315-334, 1973
191. WILLIAMSON J : Detecting disease in clinical geriatrics. Geront Clin 9 : 236-242, 1967
192. WOOD MM, ELWOOD PC : Symptoms of iron deficiency anaemia. A community survey. Brit J Prev Soc Med 20 : 117-121, 1966
193. WOODFORD-WILLIAMS E, WEBSTER D, DIXON MP et al. : Red cell longevity in old age. Geront Clin 4 : 183-193, 1962
194. WRIGHT WB : Iron deficiency anaemia of the elderly treated by total dose infusion. Geront Clin 9 : 107-115, 1967
195. ZALUSKY R, HERBERT V, CASTLE WB : Cyanocobalamin therapy effect in folic acid deficiency. Arch Intern Med 109 : 545-553, 1962

